

UNIVERZITET U NOVOM SADU

MEDICINSKI FAKULTET

Klinička medicina



**PROGNOSTIČKI ZNAČAJ VENOARTERIJSKOG  
GRADIJENTA  
UGLJEN-DIOKSIDA U TEŠKOJ SEPSI**

DOKTORSKA DISERTACIJA

Mentori:

Prof.dr Dragan V.Kovačević

Prof.dr Ilija Andrijević

Kandidat: dr Uroš Batranović

Novi Sad, 2017. godine

**образац 5a****UNIVERZITET U NOVOM SADU  
MEDICINSKI FAKULTET****KLJUČNA DOKUMENTACIJSKA INFORMACIJA**

Redni broj: RBR	
Identifikacioni broj: IBR	
Tip dokumentacije: TD	Monografska dokumentacija
Tip zapisa: TZ	Tekstualni štampani materijal
Vrsta rada (dipl., mag., dokt.): VR	Doktorska disertacija
Ime i prezime autora: AU	Uroš Batranović
Mentor (titula, ime, prezime, zvanje): MN	Prof. dr Dragan V. Kovačević, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Novom Sadu Prof. dr Ilija Andrijević, vanredni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Novom Sadu
Naslov rada: NR	„Prognostički značaj venoarterijskog gradijenta ugljen-dioksida u teškoj sepsi“
Jezik publikacije: JP	srpski
Jezik izvoda: JI	srp. / eng.
Zemlja publikovanja: ZP	Srbija

Uže geografsko područje: UGP	Vojvodina, Novi Sad
Godina: GO	2017.
Izdavač: IZ	autorski reprint
Mesto i adresa: MA	Medicinski fakultet, Novi Sad, Hajduk Veljkova 9

Fizički opis rada: FO	Broj poglavlja: 7; broj stranica 151; broj slika 3; broj grafikona 56; broj tabela 20; broj referenci 114.
Naučna oblast: NO	Medicina.
Naučna disciplina: ND	Klinička medicina
Predmetna odrednica, ključne reči: PO	sepsa; ugljen dioksid; višestruko otkazivanje organa; bodovni sistem disfunkcije organa; prognoza; bolnički mortalitet; sekundarna prevencija; ishod terapije; mikrocirkulacija; dužina boravka
UDK	616.94-08:616-008.82/.83
Čuva se: ČU	Biblioteka Medicinskog fakulteta u Novom Sadu
Važna napomena: VN	

Izvod: IZ

Veno-arterijski gradijent ugljen-dioksida (Pv-aCO<sub>2</sub>) se smatra pokazateljem adekvatnosti microcirculatornog venskog protoka. U stanjima usporenog protoka dolazi do povećavanja Pv-aCO<sub>2</sub> zbog fenomena zadržavanja CO<sub>2</sub>. Vrednost Pv-aCO<sub>2</sub> predložena je kao dodatni cilj rane usmerene terapije kod pacijenata sa septičnim šokom. Cilj rada bilo je utvrditi postojanje korelacije promene Pv-aCO<sub>2</sub> s promenom SOFA (*“Sequential Organ Failure Assessment”*) skora (delta SOFA) nakon primene rane ciljane terapije, kao i korelacije vrednosti različitih pokazatelja krvnog protoka unutar prvih 12 sati od početka lečenja pacijenata sa sepsom. Sekundarni cilj bilo je utvrditi postojanje korelacije Pv-aCO<sub>2</sub> 6 sati nakon početka rane ciljane terapije (T6) s dužinom boravka u intenzivnoj jedinici i ishodom lečenja. Prospektivnim, neintervencijskim ispitivanjem obuhvaćeno je 150 pacijenata sa sepsom ili septičnim šokom. Merenja serumskog laktata, saturacije kiseonikom mešane venske krvi (ScvO<sub>2</sub>) i Pv-aCO<sub>2</sub> vršena su na početku rane ciljane terapije (T0), posle 6 i 12 sati (T6, T12). Pv-aCO<sub>2</sub> se računao kao razlika između parcijalnog pritiska ugljen dioksida arterijske i mešane venske krvi. Vrednost SOFA skora određivana je u vremenu T0 i nakon 48 časova (T48). Pacijenti su za potrebe analize podeljeni u dve grupe na osnovu promene SOFA skora [(1)

pacijenti kod kojih je došlo do smanjenja SOFA skora ( $\Delta \text{SOFA} < 0$ ); (2) pacijenti kod kojih je smanjenje SOFA skora izostalo ( $\Delta \text{SOFA} \geq 0$ ) i na osnovu vrednosti Pv-aCO<sub>2</sub> u vremenu T6 [(1) pacijenti sa visokim Pv-aCO<sub>2</sub> ( $\geq 0.8$  kPa); (2) pacijenti sa normalnim Pv-aCO<sub>2</sub> ( $< 0.8$  kPa)]. Između dve grupe pacijenata, sa normalnim i visokim Pv-aCO<sub>2</sub>, statistički značajne razlike uočene su samo u odnosu na najvišu vrednost respiratorne komponente SOFA skora ( $p=0.01$ ). Uočena je statistički značajna korelacija između vrednosti Pv-aCO<sub>2</sub> i laktata u vremenu T6 ( $r=0.2$ ), Pv-aCO<sub>2</sub> i ScvO<sub>2</sub> u vremenu T0 ( $r=-0.4$ ) i T12 ( $r=-0.24$ ) kao i laktata i ScvO<sub>2</sub> u vremenu T0 ( $r=-0.26$ ) i T12 ( $r=-0.18$ ). Analizom ponavljanih merenja nije utvrđena statistički značajna korelacija između promene vrednosti Pv-aCO<sub>2</sub> unutar prvih 6 sati s promenom SOFA skora unutar prvih 48 sati nakon početka rane ciljane terapije ( $p=0.12$ ). Utvrđeno je da su vrednosti Pv-aCO<sub>2</sub> u vremenu T6 bile loš prediktor smrtnog ishoda. Nisu utvrđene statistički značajne razlike u dužini boravka u intenzivnoj jedinici i ishodu lečenja u zavisnosti od vrednosti Pv-aCO<sub>2</sub>

Datum prihvatanja teme od strane Senata: DP	07.03.2013.
Datum odbrane: DO	
Članovi komisije: (ime i prezime / titula / zvanje / naziv organizacije / status) KO	Predsednik komisije:  Član:  Član:

University of Novi Sad, Medical faculty

ACIMSI

Key word documentation

Accession number: ANO	
Identification number: INO	
Document type: DT	Monograph documentation
Type of record: TR	Textual printed material
Contents code: CC	PhD
Author: AU	Uroš Batranović
Mentor: MN	Dr Dragan V.Kovačević, professor Dr Ilija Andrijević, associate professor
Title: TI	“Prognostic value of venoarterial carbon-dioxide gradient in patients with severe sepsis”
Language of text: LT	Serbian.
Language of abstract: LA	eng. / srp.
Country of publication: CP	Serbia
Locality of publication: LP	Vojvodina, Novi Sad
Publication year: PY	2017.
Publisher: PU	Author reprint
Publication place: PP	Medical faculty, Hajduk Veljkova 9, Novi Sad

Physical description: PD	7 chapters, 151 pages, 3 pictures, 56 graphs, 20 tables, 114 references
Scientific field SF	Medicine.
Scientific discipline SD	Clinical medicine.
Subject, Key words SKW	Sepsis; Carbon Dioxide; Multiple Organ Failure; Organ Dysfunction Scores; Prognosis; Hospital Mortality; Secondary Prevention; Treatment Outcome; Microcirculation; Length of Stay
UC	616.94-08:616-008.82/.83
Holding data: HD	Library of Medical faculty
Note: N	



Abstract: AB:

Central venous-arterial CO<sub>2</sub> difference (Pv-aCO<sub>2</sub>) reflects adequacy of microcirculatory venous flow. Widening of Pv-aCO<sub>2</sub> due to CO<sub>2</sub>-stagnant phenomenon is described in the low flow states. Pv-aCO<sub>2</sub> was proposed as an additional resuscitation target for patients with septic shock. The aim of this study was to examine correlation between changes in Pv-aCO<sub>2</sub> and SOFA score as well as different blood flow indices (lactate, mixed venous oxygen saturation) 12 hours after onset of resuscitation in patients with sepsis or septic shock. Secondary aim was to evaluate association of delta CO<sub>2</sub> 6 hours after onset of resuscitation and patient outcomes (length of stay in the ICU, mortality). Prospective observational study included 150 patients with sepsis. Simultaneous measurements of lactate, mixed venous oxygen saturation (ScvO<sub>2</sub>) and delta PCO<sub>2</sub> were performed at onset of resuscitation (T<sub>0</sub>) and after 6 hours (T<sub>6</sub>). Delta PCO<sub>2</sub> was calculated as a difference between arterial PCO<sub>2</sub> and PCO<sub>2</sub> from mixed venous blood. Organ dysfunction was evaluated with the Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score at T<sub>0</sub> and after 48 hours (T<sub>48</sub>). Mortality was assessed after 28 days. For data analysis purposes two groups were created based on delta SOFA [(1) patients with SOFA score decrease (delta SOFA <0); (2) patients without SOFA score decrease (delta SOFA ≥ 0)] and based on Pv-aCO<sub>2</sub> [(1) patients with high Pv-aCO<sub>2</sub> (≥0.8 kPa); (2) patients with normal Pv-aCO<sub>2</sub> (<0.8 kPa). Patients with high and normal Pv-aCO<sub>2</sub> differed only with respect to highest respiratory SOFA score

	<p>(p=0.01) Change in Pv-aCO<sub>2</sub> between T0 and T6 was not in correlation with change in SOFA score between T0 and T48 (p=0.12). Moderate statistically significant correlation was found between Pv-aCO<sub>2</sub> and lactate at T6 (r=0.2), and moderate inverse correlation between Pv-aCO<sub>2</sub> and ScvO<sub>2</sub> at T0 (r=-0.4) and T12 (r=-0.25) and ScvO<sub>2</sub> and lactate at T0 (r=-0.27) and T12 (r=-0.18). Pv-aCO<sub>2</sub> at T6 was not associated with 28-day mortality and length of stay in the ICU.</p>
Accepted on Senate on: AS	07.03.2013.
Defended: DE	
Thesis Defend Board: DB	<p>president:  member:  member:</p>

# 1 Sadržaj

Skraćenice: .....	18
1 Uvod.....	21
1.1 Istorijat .....	21
1.2 Definicije i osnovni pojmovi .....	21
1.3 Epidemiologija.....	24
1.3.1 Faktori rizika.....	25
1.4 Etiologija.....	26
1.5 Dijagnoza .....	26
1.6 Ishod.....	27
1.6.1 Predikcija ishoda.....	27
1.7 Patofiziološki mehanizmi.....	29
1.8 Odgovor domaćina.....	29
1.8.1 Nativni i adaptivni imunitet.....	31
1.9 Poremećaji hemostaznog sistema u sepsi .....	32
1.10 Multiorganska disfunkcija .....	34
1.10.1 Mehanizmi organske disfunkcije.....	36
1.11 Funkcionalni monitoring.....	39
1.12 Hemodinamski monitoring .....	39
1.13 Monitoring tkivne perfuzije .....	40
1.13.1 Venoarterijski gradijent ugljen-dioksida .....	43
1.13.2 Saturacija mešane venske krvi kiseonikom (ScvO2) .....	48
1.13.3 Koncentracija serumskog laktata.....	50
1.13.4 Mikrovideoskopske tehnike.....	52
1.14 Principi lečenja šoka .....	52

1.14.1	Nadoknada volumena .....	53
1.14.2	Vazokonstriktori i inotropi .....	54
1.15	Kontrola infekcije .....	56
1.16	Terapijski ciljevi .....	57
1.16.1	Laktat .....	57
1.16.2	Saturacija mešane venske krvi kiseonikom (ScvO <sub>2</sub> ) .....	58
1.16.3	Veno-arterijski gradijent ugljen dikosida .....	58
1.16.4	Mikrovideoskopske tehnike.....	60
2	Ciljevi istraživanja i radna hipoteza .....	61
2.1	Ciljevi istraživanja .....	61
2.2	Hipoteze istraživanja.....	61
3	Materijal i metode.....	62
3.1	Formiranje uzorka.....	62
3.2	Uključujući i isključujući kriterijumi.....	62
3.3	Protokol ispitivanja .....	63
3.4	Standardna terapija.....	65
3.5	Tehnika ispitivanja i interpretacija nalaza .....	66
3.6	Statistička obrada podataka.....	67
4	Rezultati .....	69
4.1	Uopšteni rezultati .....	69
4.2	Venoarterijski gradijent ugljen-dioksida (Pv-aCO <sub>2</sub> ).....	90
4.3	Povezanost pojave smrtnog ishoda sa različitim faktorima rizika.....	96
4.4	Analiza ponavljanih merenja .....	97
4.4.1	Venoarterijski gradijent ugljen dikosida (Pv-aCO <sub>2</sub> ).....	99
4.4.2	Laktat .....	107
4.4.3	Saturacija mešane venske krvi kiseonikom (ScvO <sub>2</sub> ) .....	114
4.5	Analiza preživljavanja .....	122
5	Diskusija .....	128

Septični šok.....	131
5.1 Terapijski ciljevi .....	132
5.1.1 Saturacija mešane venske krvi kiseonikom (SvO <sub>2</sub> ) .....	133
5.1.2 Laktat .....	135
5.1.3 Venoarterijski gradijent ugljen dioksida (Pv-aCO <sub>2</sub> ).....	138
5.2 Ograničenja studije .....	148
6 Zaključci: .....	149
7 Reference: .....	150

#### Sadržaj slika

Slika 1-1: Prikaz sistemskog inflamatornog odgovora (SIRS) u odnosu na sepsu i infekciju. .....	23
Slika 1-2: Prokoagulantni odgovor u sepsi (PAI-1, inhibitor aktivatora plazminogena; t-PA, tkivni aktivator plazminogena.....	33
Slika 1-3: Pv-aCO <sub>2</sub> i mikrovaskularna perfuzija (PO <sub>2</sub> , parcijalni pritisak kiseonika.....	43

#### Sadržaj grafikona:

Grafikon 1-1: Teorije odgovora domaćina u sepsi. ....	30
Grafikon 1-2: Teorija oštećenja funkcije mitohondrija u sepsi .....	35
Grafikon 1-3: Konvektivni i difuzioni transport O <sub>2</sub> u mikrocirkulaciji. ....	41
Grafikon 1-4: Pv-aCO <sub>2</sub> kao funkcija DO <sub>2</sub> u uslovima “ishemijske hipoksije” i “hipoksijske hipoksije” .....	45
Grafikon 1-5: Odnos sadržaja CO <sub>2</sub> i PCO <sub>2</sub> u uslovima metaboličke acidoze. ....	46
Grafikon 1-6: Odnos Pv-aCO <sub>2</sub> i minutnog volumena. ....	47
Grafikon 1-7: Haldan efekat. ....	48
Grafikon 1-8: Odnos između SvO <sub>2</sub> i komponenti. ....	49
Grafikon 1-9: Ubrzana aerobna glikoliza usled stimulacije β <sub>2</sub> -adrenergičkih receptora .....	51
Grafikon 4-1: Distribucija pacijenata u odnosu na vreme proteklo od prijema u bolnicu do prijema u intenzivnu jedinicu.....	72

Grafikon 4-2: Distribucija pacijenata u odnosu na vrednost APACHE II skora .....	73
Grafikon 4-3: Distribucija pacijenata u odnosu na vrednost SOFA skora u vremenu T0 .....	74
Grafikon 4-4: Distribucija pacijenata u odnosu na vrednost Charlsonovog indeksa komorbiditeta .....	75
Grafikon 4-5: Prikaz povezanosti 28-dnevnog mortaliteta sa najvećom vrednošću SOFA skora za respiratorni sistem. ....	76
Grafikon 4-6: Prikaz povezanosti 28-dnevnog mortaliteta sa najvećom vrednošću SOFA skora za kardiovaskularni sistem.....	77
Grafikon 4-7: Prikaz povezanosti 28-dnevnog mortaliteta sa najvećom vrednošću SOFA skora za sistem koagulacije. ....	78
Grafikon 4-8: Prikaz povezanosti 28-dnevnog mortaliteta sa najvećom vrednošću SOFA skora za hepatobilijarni sistem .....	79
Grafikon 4-9: Prikaz povezanosti 28-dnevnog mortaliteta sa najvećom vrednošću SOFA skora za bubrežnu funkciju.....	80
Grafikon 4-10: Prikaz povezanosti 28-dnevnog mortaliteta sa najvećom vrednošću SOFA skora za centralni nervni sistem.....	81
Grafikon 4-11: Prikaz vrednosti SOFA skora u vremenu T0 u odnosu na starosne grupe.....	82
Grafikon 4-12: Distribucija vrednosti APACHE II skora u odnosu na način prijema .....	83
Grafikon 4-13: Distribucija vrednosti SOFA skora u odnosu na način prijema.....	84
Grafikon 4-14: Distribucija vrednosti Charlsonovog indeksa komorbiditeta u odnosu na način prijema .....	85
Grafikon 4-15: Distribucija pacijenata u odnosu na primenu kontinuiranih postupaka zamene bubrežne funkcije.....	86
Grafikon 4-16: Distribucija pacijenata u odnosu na trajanje hospitalizacije u intenzivnoj jedinici.....	87
Grafikon 4-17: Distribucija trajanja hospitalizacije u odnosu na način prijema .....	88
Grafikon 4-18: Prikaz ukupnog 28-dnevnog mortaliteta .....	89
Grafikon 4-19: Prikaz distribucije vrednosti Pv-aCO <sub>2</sub> u vremenu T6 u odnosu na respiratornu komponentu SOFA skora.....	92
Grafikon 4-20: Prikaz distribucije vrednosti Pv-aCO <sub>2</sub> u vremenu T6 u odnosu na kardiovaskularnu komponentu SOFA skora.....	93

Grafikon 4-21: Prikaz povezanosti 28-dnevnog mortaliteta sa različitim faktorima rizika....	96
Grafikon 4-22: Analiza ponavljanih merenja vrednosti Pv-aCO <sub>2</sub> u odnosu na faktor ishod do 28 dana (sva merenja u tri vremenska momenta posmatrana zajedno) .....	100
Grafikon 4-23: Analiza ponavljanih merenja vrednosti Pv-aCO <sub>2</sub> u odnosu na faktor ishod do 28 dana (svi pacijenti posmatrani zajedno, bez obzira na grupu) .....	101
Grafikon 4-24: Analiza ponavljanih merenja vrednosti Pv-aCO <sub>2</sub> u odnosu na faktor ishod do 28 dana (pacijenti posmatrani u odnosu na grupu) .....	102
Grafikon 4-25: Analiza ponavljanih merenja vrednosti Pv-aCO <sub>2</sub> u odnosu na delta SOFA (sva merenja u tri vremenska momenta posmatrana zajedno).....	104
Grafikon 4-26: Analiza ponavljanih merenja vrednosti Pv-aCO <sub>2</sub> u odnosu na na delta SOFA (svi pacijenti posmatrani zajedno, bez obzira na grupu).....	105
Grafikon 4-27: Analiza ponavljanih merenja vrednosti Pv-aCO <sub>2</sub> u odnosu na delta SOFA (pacijenti posmatrani u odnosu na grupu).....	106
Grafikon 4-28: Analiza ponavljanih merenja vrednosti laktat u odnosu na faktor ishod do 28 dana (sva merenja u tri vremenska momenta posmatrana zajedno) .....	108
Grafikon 4-29: Analiza ponavljanih merenja vrednosti laktata u odnosu na faktor ishod do 28 dana (svi pacijenti posmatrani zajedno, bez obzira na grupu) .....	109
Grafikon 4-30: Analiza ponavljanih merenja vrednosti laktata u odnosu na faktor ishod do 28 dana (pacijenti posmatrani u odnosu na grupu) .....	110
Grafikon 4-31: Analiza ponavljanih merenja vrednosti laktata u odnosu na delta SOFA (sva merenja u tri vremenska momenta posmatrana zajedno).....	112
Grafikon 4-32: Analiza ponavljanih merenja vrednosti laktata u odnosu na na delta SOFA (svi pacijenti posmatrani zajedno, bez obzira na grupu).....	113
Grafikon 4-33: Analiza ponavljanih merenja vrednosti laktata u odnosu na delta SOFA(pacijenti posmatrani u odnosu na grupu) .....	113
Grafikon 4-34: Analiza ponavljanih merenja vrednosti ScvO <sub>2</sub> u odnosu na faktor ishod do 28 dana (sva merenja u tri vremenska momenta posmatrana zajedno) .....	115
Grafikon 4-35: Analiza ponavljanih merenja vrednosti ScvO <sub>2</sub> u odnosu na faktor ishod do 28 dana (svi pacijenti posmatrani zajedno, bez obzira na grupu) .....	116
Grafikon 4-36: Analiza ponavljanih merenja vrednosti ScvO <sub>2</sub> u odnosu na faktor ishod do 28 dana (pacijenti posmatrani u odnosu na grupu) .....	117

Grafikon 4-37: Analiza ponavljanih merenja vrednosti ScvO <sub>2</sub> u odnosu na delta SOFA (sva merenja u tri vremenska momenta posmatrana zajedno).....	119
Grafikon 4-38: Analiza ponavljanih merenja vrednosti ScvO <sub>2</sub> u odnosu na delta SOFA (svi pacijenti posmatrani zajedno, bez obzira na grupu).....	120
Grafikon 4-39: Analiza ponavljanih merenja vrednosti laktata u odnosu na delta SOFA (pacijenti posmatrani u odnosu na grupu).....	121
Grafikon 4-40: Prikaz krive preživljavanja u odnosu na vrednost ScvO <sub>2</sub> u vremenu T <sub>6</sub> ....	123
Grafikon 4-41: Prikaz krive preživljavanja u odnosu na vrednost serumskog laktata u vremenu T <sub>6</sub> .....	124
Grafikon 4-42: Prikaz krive preživljavanja u odnosu na vrednost Pv-aCO <sub>2</sub> u vremenu T <sub>6</sub>	125
Grafikon 5-1: Prikaz stope mortaliteta u septičnom šoku u odnosu na različite Nacionalne registre.....	132
Grafikon 5-2: Bifazičan tok krive koja prikazuje kinetiku normalizacije nivoa laktata, ScvO <sub>2</sub> i Pv-aCO <sub>2</sub> tokom vremena.....	136
Grafikon 5-3: Simplifikovan model pluća. ....	142
Grafikon 5-4: Efekat poremećaja odnosa ventilacije i perfuzije opisan pomoću digitalnog, kompjuterskog modela.....	144
Grafikon 5-5: Odnos frakcije šanta (Q <sub>s</sub> /Q <sub>t</sub> ) i alveolarnog mrtvog prostora (V <sub>ds</sub> /V <sub>ta</sub> ) u uslovima različitog minutnog volumena (Q <sub>t</sub> )na osnovu kompjuterskog modela .....	145

#### Sadržaj tabela

Tabela 1-1: SOFA (“ <i>sequential organ failure assessment</i> ”) bodovni sistem.....	28
Tabela 4-1: Prikaz osnovnih karakteristika pacijenata u odnosu na 28-dnevni mortalitet .....	69
Tabela 4-2: Prikaz 28-dnevnog mortaliteta.....	82
Tabela 4-3: Prikaz 28-dnevnog mortaliteta prema starosnim grupama .....	89
Tabela 4-4: Karakteristike pacijenata u odnosu na vrednosti Pv-aCO <sub>2</sub> u vremenu T <sub>6</sub> .....	90
Tabela 4-5: Prikaz ishoda hospitalizacije u intenzivnoj jedinici u odnosu na vrednost Pv-aCO <sub>2</sub> u vremenu T <sub>6</sub> .....	94
Tabela 4-6: Prikaz 28-dnevnog mortaliteta u grupi pacijenata kod kojih je Pv-aCO <sub>2</sub> ≥ 0.8 u zavisnosti od vrednosti ScvO <sub>2</sub> u vremenu T <sub>6</sub> .....	94



Tabela 4-7: Prikaz 28-dnevnog mortaliteta u grupi pacijenata kod kojih je Pv-aCO <sub>2</sub> < 0.8 u zavisnosti od vrednosti ScvO <sub>2</sub> u vremenu T6. ....	95
Tabela 4-8: Prikaz 28-dnevnog mortaliteta u grupi pacijenata kod kojih je Pv-aCO <sub>2</sub> < 0.8 kPa u zavisnosti od vrednosti serumskog laktata u vremenu T6 .....	95
Tabela 4-9: Prikaz 28-dnevnog mortaliteta u grupi pacijenata kod kojih je Pv-aCO <sub>2</sub> >= 0.8 kPa u zavisnosti od vrednosti serumskog laktata u vremenu T6 .....	95
Tabela 4-10: Prikaz povezanosti 28-dnevnog mortaliteta sa različitim faktorima rizika .....	97
Tabela 4-11: Prikaz korelacije vrednosti Pv-aCO <sub>2</sub> , laktata u vremenu T0, T6, T12 u odnosu na način prijema.....	97
Tabela 4-12: Prikaz korelacije vrednosti Pv-aCO <sub>2</sub> i ScvO <sub>2</sub> u vremenu T0, T6, T12 u odnosu na način prijema.....	98
Tabela 4-13: Prikaz korelacije vrednosti ScvO <sub>2</sub> i laktata u vremenu T0, T6, T12 u odnosu na način prijema.....	98
Tabela 4-14: Prikaz rezultata Duncan-ovog testa višestrukog poređenja vrednosti Pv-aCO <sub>2</sub> u odnosu na faktor ishod do 28 dana .....	103
Tabela 4-15: Prikaz rezultata Duncan-ovog testa višestrukog poređenja vrednosti Pv-aCO <sub>2</sub> u odnosu na delta SOFA .....	107
Tabela 4-16: Prikaz rezultata Duncan-ovog testa višestrukog poređenja vrednosti laktata u odnosu na faktor ishod do 28 dana .....	111
Tabela 4-17: Prikaz rezultata Duncan-ovog testa višestrukog poređenja vrednosti laktata u odnosu na delta SOFA .....	114
Tabela 4-18: Prikaz rezultata Duncan-ovog testa višestrukog poređenja vrednosti ScvO <sub>2</sub> u odnosu na ishod do 28 dana.....	118
Tabela 4-19: Prikaz rezultata Duncan-ovog testa višestrukog poređenja vrednosti ScvO <sub>2</sub> u odnosu na delta SOFA .....	122
Tabela 4-20: Povezanost vremena preživljavanja sa različitim faktorima rizika (Cox-ova regresija) .....	126
Tabela 4-21: Povezanost vremena preživljavanja sa različitim faktorima rizika (Cox-ova regresija) .....	127
Tabela 5-1: Karakteristike pacijenata i njihov mortalitet u studijama pacijenata sa sepsom. ....	130

## Skraćenice:

APACHE	Akutna fiziološka i hronična zdravstvena evaluacija ( <i>“Acute Physiology and Chronic Health Evaluation”</i> )
ARDS	Sindrom akutnog respiratornog distresa ( <i>“Acute Respiratory Distress Syndrome”</i> )
ATP	Adenozin -5-trifosfat
BE	Višak baze ( <i>“base excess”</i> )
CaCO <sub>2</sub>	Sadržaj ugljen dikosida u arterijskoj krvi
CaO <sub>2</sub>	Sadržaj kiseonika u arterijskoj krvi
CCO <sub>2</sub>	Sadržaj ugljen-dioksida
CO	Minutni volumen ( <i>“cardiac output”</i> )
CRRT	Kontinuirani postupci zamene bubrežne funkcije ( <i>“continuous renal replacement therapy”</i> )
Cv-aCO <sub>2</sub>	Razlika u sadržaju ugljen-dioksida venske i arterijske krvi
CvCO <sub>2</sub>	Sadržaj ugljen dikosida u mešanoj venskoj krvi
CvO <sub>2</sub>	Sadržaj kiseonika u venskoj krvi
DAMP	Molekularni obrasci oštećenja ( <i>“damage-associated molecular patterns”</i> )
Da-vO <sub>2</sub>	Razlika u sadržaju kiseonika arterijske i venske krvi
DCO <sub>2</sub>	Eliminacija ugljen-dioksida
delta	
SOFA	Promena SOFA skora unutar prvih 48 sati
DO <sub>2</sub>	Količina dopremljenog kiseonika
FiO <sub>2</sub>	Udeo kiseonika u udahnutom vazduhu
GCS	Glazgovska skala kome ( <i>“Glasgow Coma Score”</i> )
Hb	Hemoglobin
HSP	Protein toplotnog šoka ( <i>“heat shock protein”</i> )
IL-6	Interleukin-6

iNOS	Inducibilna NO sintetaza
IPBV	Institut za plućne bolesti Vojvodine
IQR	Interkvartilni raspon (" <i>interquartile range</i> ")
MODS	Sindrom multiorganske disfunkcije ("Multiorgan dysfunction syndrome")
NIRS	Bliska infracrvena spektroskopija (" <i>near-infrared spectroscopy</i> ")
OPS	Ortogonalna polariyaciona spektroskopija (" <i>orthogonal polarisation spectral imaging</i> ")
PaCO <sub>2</sub>	Arterijski parcijalni pritisak ugljen-dioksida
PAI-1	Inhibitor aktivatora plazminogena (" <i>plasminogen-activator inhibitor - I</i> ")
PAMP	Molekularni obrasci patogena ("pathogen-associated molecular patterns")
PaO <sub>2</sub>	Arterijski parcijalni pritisak kiseonika
PAR-1	Proteazom aktivirani receptor (" <i>protease-activated eceptor-I</i> ")
PCO <sub>2</sub>	Parcijalni pritisak ugljen-dioksida
PEEP	Pozitivni pritisak na kraju ekspirijuma
PLR	Test pasivnog podizanja nogu (" <i>passive leg raising test</i> ")
PO <sub>2</sub>	Parcijalni pritisak kiseonika
PPV	Promena pulsnoг pritiska (" <i>pulse pressure variation</i> ")
Pv-aCO <sub>2</sub>	Veno-arterijski gradijent parcijalnog pritiska ugljen-dioksida
PvCO <sub>2</sub>	Venski parcijalni pritisak ugljen-dioksida
PvO <sub>2</sub>	Venski parcijalni pritisak kiseonika
Qs/Qt	Odnos frakcije šanta i alveolarnog mrtvog prostora
qSOFA	Brza uzastopna procena neuspeha organa (" <i>quick sequential organ failure assessment</i> ")
R	Respiratorni koeficijent
RNS	Reaktivna jedinjenja azota (" <i>reactive nitrogen species</i> ")
ROC	"Receiver Operating Curve"
ROS	Reaktivna jedinjenja kiseonika (" <i>reactive oxygen species</i> ")
SAPS	Pojednostavljeni akutni fiziološki bodovni sistem (" <i>Simplified Acute Physiology Score</i> ")
ScvO <sub>2</sub>	Saturacija mešane venske krvi kiseonikom na nivou gornje šuplje vene

SIRS	Sistemiški inflamatorni odgovor („systemic inflammatory response syndrome“)
SOFA	Uzastopna procena neuspeha organa ("sequential organ failure assessment")
SvO2	Saturacija mešane venske krvi kiseonikom na nivou a.pulmonalis
SVV	Varijacije udarnog volumena ( <i>stroke volume variation</i> )
TFPI	Inhibitor puta tkivnog faktora ( <i>tissue factor–pathway inhibitor</i> )
TNF	Faktor nekroze tumora ( <i>tumor necrosis factor</i> )
VCO2	Produkcija ugljen-dioksida
VILI	Oštećenje pluća izazvano ventilatorom ( <i>ventilator induced lung injury</i> )
VO2	Potrošnja kiseonika

# 1 Uvod

Uprkos napretku u prevenciji i lečenju infektivnih bolesti incidenca sepse je u porastu, a mortalitet se, uz visoke troškove lečenja i korišćenje značajnog dela raspoloživih bolničkih resursa, održava na 20-30%.(1)

Svest o važnosti ovog problema u javnosti je nedovoljna, a različite manifestacije bolesti često otežavaju dijagnozu i najiskusnijim kliničarima. Dok je široj populaciji potrebno približiti ovaj problem, kliničarima je značajno unapređenje dijagnostičkog pristupa, rano prepoznavanje i procena težine sepse.

## 1.1 Istorijat

Nedavnom revizijom, sepsa je definisana kao “životno ugrožavajuće stanje koje nastaje kada odgovor organizma na infekciju dovodi do oštećenja sopstvenog tkiva” (2) Sepsa je jedan od najstarijih pojmova u medicini, potiče od grčke reči (“σηψις”) kojom se opisuje proces raspadanja životinjskog mesa u prisustvu bakterija. Homer i Hipokrat povezuju infekcije rane sa procesom truljenja mesa, a Galen smatra sepsu procesom neophodnim za zarastanje rana.(3) S potvrdom teorije koja je pretpostavljala postojanje uzročnika bolesti („*animacules*“) u radovima Semmelweisa i Pasteura, sepsa se smatra sistemskom infekcijom („trovanjem krvi“) koja je posledica invazije patogenih mikroorganizama i njihovog širenja krvlju u organizmu domaćina.(3) Međutim, s pronalaskom antibiotika, primećeno je da mnogi pacijenti umiru i nakon uspešne eradikacije uzročnika što čini osnov teorija da je odgovor organizma domaćina, a ne uzročnik, taj koji je odgovoran za razvoj sepse.

## 1.2 Definicije i osnovni pojmovi

Sepsa je širok termin koji opisuje nedovoljno razjašnjen proces i ne postoji nijedan klinički, biološki, laboratorijski ili radiološki („imaging“) pokazatelj kojim je moguće identifikovati pacijenta.

Sepsa se definiše životno ugrožavajućom disfunkcijom organa koja je uzrokovana neadekvatnim odgovorom organizma na infekciju.(2) Ova, nedavno revidirana definicija

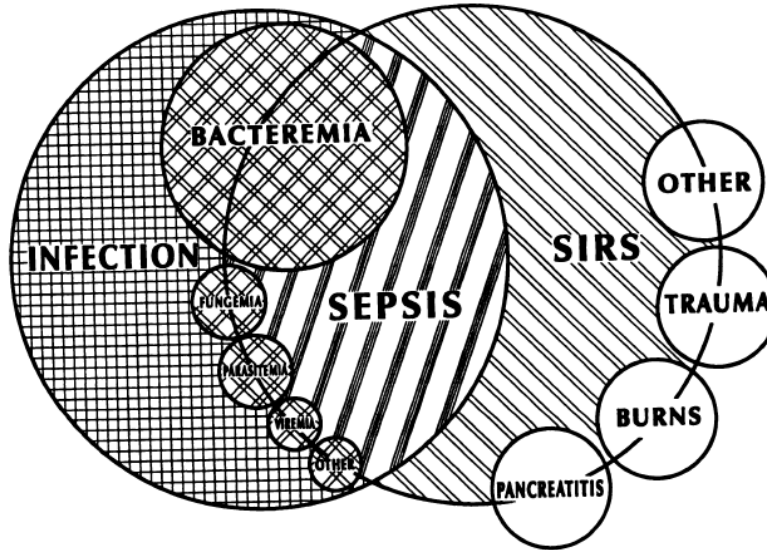
naglašava nehomeostatski odgovor organizma na infekciju s obzirom na letalitet koji je značajno veći u poređenju s letalitetom udruženim sa samom infekcijom.(2)

Konsenzusom iz 1992. u široku praksu uveden je termin „sistemski inflamatorni odgovor“ ili SIRS („*Systemic Inflammatory Response Syndrome*“), a „sepsa“ je definisana sistemskim inflamatornim odgovorom na infekciju (Slika 1-1).(4) SIRS koji je posledica aktivacije nativnog imunološkog odgovora nezavisno od uzroka, definisan je ispunjenjem dva ili više od predloženih kriterijuma:(4)

- Temperatura veća od 38 °C (hipertermija) ili manja od 36 °C (hipotermija),
- Srčana frekvenca veća od 90/min (puls > 90 udara/min ili > 2 SD iznad normalnog pulsa za dob),
- Povišena respiratorna frekvenca (> 20 udaha/minut ili arterijski pCO<sub>2</sub> < 4,2 kPa),
- Leukocitoza (broj leukocita > 12.000 mm<sup>3</sup>) ili leukopenija (broj leukocita < 4.000 mm<sup>3</sup>) ili > 10% nezrelih formi.

Ukoliko bi bio ispunjen jedan od kriterijuma za disfunkciju organa predložen je termin „teška sepsa“ a „septični šok“ definisan je hipotenzijom refrakternom na nadoknadu volumena ili povišenim vrednostima serumskog laktata.

Konsenzusom iz 2001.godine potvrđena je definicija sepse koja je bila prihvaćena 1992. uz napomenu da je SIRS nedovoljno specifičan kriterijum, koji se javlja i u drugim neinfektivnim, akutnim stanjima (opekotine, infarkt miokarda, trauma, pankreatitis), a za kvantifikaciju disfunkcije organa preporučena je primena SOFA bodovnog sistema („*Sepsis-Related Organ Failure*“).(5) Septični šok je definisan perzistentnom hipotenzijom sa sistolnim pritiskom < 90 mmHg ili srednjim arterijskim pritiskom < 70 mmHg, uprkos adekvatnoj nadoknadi volumena. S obzirom na nedostatak dokaza, primena biomarkera u postavljanju dijagnoze sepse internacionalnim konsenzusom iz 2001. godine nije preporučena. (6)(5)



Slika 1-1: Prikaz sistemskog inflamatornog odgovora (SIRS) u odnosu na sepsu i infekciju. (Bone R, Balk R, Cerra F, Dellinger R, Fein A, Knaus W, et al. ACCP/SCCM Consensus Conference for Sepsis and Organ Failure. Chest. 1992;101:1644–55. Figure 1, The interrelationship between systemic inflammatory response syndrome (SIRS), sepsis and infection; p.1645.)(4) [Preuzeto uz dozvolu izdavača (copyright) „Elsevier“]

Treći internacionalni konsenzus eksperata pod pokroviteljstvom evropskog i američkog udruženja intenzivista (“*Society of Critical Care Medicine*” i “*European Society of Intensive Care Medicine*”) stavlja akcenat na životno ugrožavajuću disfunkciju organa.(2) Ovo je u skladu sa shvatanjem da poremećaj ćelijske funkcije leži u osnovi patofizioloških i biohemijskih promena koje se dešavaju unutar različitih organskih sistema u sepsi. Radna grupa predložila je definiciju disfunkcije organa povećanjem vrednosti SOFA skora za 2 koji je udružen s porastom mortaliteta za 10% u opštoj populaciji.(4)(7) Predloženo je takođe da se termin “teška sepsa” izbacila iz upotrebe i da se umesto ovog termina koristi termin “sepsa”.

Hipotenzija je prema konsenzusu iz 2016. godine definisana srednjim arterijskim pritiskom < 65 mmHg, a septični šok postojanjem hipotenzije i hiperlaktatemije (>2 mmol/l) uprkos adekvatnoj nadoknadi volumena. (2) Usvojen je koncept prema kome treba razlikovati septični šok i cirkulatornu disfunkciju gde je prema konsenzusu iz 2001. godine septični šok definisan kao akutna cirkulatorna insuficijencija.(5) Prema revidiranom konceptu iz 2016. godine septični šok reflektuje se poremećajem u tri oblasti (kardiovaskularnom disfunkcijom, tkivnom hipoperfuzijom i poremećajem ćelijske funkcije) koje su dovoljno izražene da značajno povećavaju mortalitet.(2)

### 1.3 Epidemiologija

Sepsa je važan zdravstveni problem svih dobnih, etničkih i socijalnih grupa. S prosečnim mortalitetom između 20-50% uzrok je 200000 smrtnih ishoda u SAD gde je drugi po redu uzrok smrti u nekoronarnim jedinicama intenzivnog lečenja. (8)U zemljama u razvoju sepsa uzrokuje 60-80% svih smrtnih ishoda.(8)

Sepsa je udružena s velikim opterećenjem zdravstvenog budžeta. Prosečna cena lečenja pacijenata sa sepsom u SAD iznosi 50000\$, što na godišnjem nivou iznosi ukupno 14 milijardi USD.(8)

Procena incidence organske disfunkcije zavisi od načina na koji se ona definiše. Epidemiološke studije često se zasnivaju na podacima o primeni suportivne terapije (npr.mehanička ventilacija, zamena bubrežne funkcije) računajući incidencu na osnovu primenjene terapije („*treated incidence*“) umesto aktuelne incidence.(9) Shodno tome epidemiološki podaci razlikuju se u odnosu na raspoloživost intenzivnih jedinica, kulturalne (očekivanja u odnosu na terminalnu negu), ekonomske i druge faktore (sistem zdravstvenog osiguranja, opšti standard itd.).

S obzirom da većina zemalja zasniva epidemiološke procene na podacima dobijenim iz intenzivnih jedinica, značajan uticaj na ove procene ima raspoloživost kreveta koja je specifična za zemlju. Broj kreveta u intenzivnim jedinicama na 100000 stanovnika iznosi 8.6 u Velikoj Britaniji, 38.4 u Francuskoj, 30.5 u SAD, a incidenca sepse u intenzivnim jedinicama u Velikoj Britaniji iznosi 27.1%, 12.4% i 12.6% u Francuskoj i SAD.(10)

Između 1979 i 2000.godine beleži se trend stalnog porasta incidence sepse za oko 8.7% godišnje uz smanjenje prosečne smrtnosti za 27.8% .(8) Porast incidence tumači se većom primenom invazivnih procedura, primenom imunosupresivne i hemioterapije, razvojem antibiotske rezistencije. Definicija sepse preporučena konsenzusom iz 1992.godine prema kojoj se sepsa definiše prisustvom SIRS kriterijuma uz prisustvo suspektnog ili potvrđenog izvora infekcije dovela je do dramatičnog povećanja incidence sepse s obzirom da je većina pacijenata sa infekcijom ispunjavala i SIRS kriterijume.(4) Smanjenje mortaliteta koje se beleži nakon uvođenja SIRS kriterijuma u definiciju sepse može se delimično interpretirati i povećanjem broja pacijenata dijagnostikovanih sa sepsom, od kojih su mnogi pacijenti imali lakši oblik bolesti.



Nedavna revizija, i uvođenje „nove“ definicije sepse može se tako smatrati povratkom na tradicionalnu primenu termina koji označava životnougrožavajući odgovor organizma na infekciju. (7)

### 1.3.1 Faktori rizika

Epidemiološke studije pokazuju da su muški pol, crna rasa, vanbolnički nastanak sepse, postojanje komorbiditeta (diabetes, hronična bubrežna insuficijencija, maligne bolesti, HIV, gojaznost itd) povezani su s većim mortalitetom. (11) (12)

Korelacija između akutne infekcije i hronične bolesti je bidirekciona: sepsa može dovesti do progresije prethodno postojeće hronične bolesti, ali i pacijenti koji su preživeli sepsu takođe imaju veći rizik za nastanak hroničnih komplikacija. (13) Starije osobe koje prežive sepsu imaju višestruko veći rizik za nastanak kognitivnih oštećenja i funkcionalnih poremećaja u poređenju s starijim osobama koje su hospitalizovane zbog drugih indikacija. (13) Pogoršanje hronične bolesti posledično predstavlja rizik za novu sepsu što sve inicira spiralu događaja koji u krajnjem ishodu povećavaju mortalitet. (10)

Faktori rizika za organsku disfunkciju manje su jasni i verovatno uključuju karakteristike uzročnika, genetsku predispoziciju, prethodno poremećenu funkciju organa kao i pravovremenost terapije. (14) Sorensen i saradnici su pokazali da prerana smrt zbog infekcije i vaskularnih događaja ima genetsku pozadinu, za razliku od malignih bolesti kod kojih ova veza u njegovoj studiji nije bila jasno utvrđena. (15) Oprečni su rezultati nedavnih studija koje proučavaju polimorfizam gena, odgovornih za kodiranje proteina, povezanih s patogenezom sepse, uključujući citokine i druge medijatore uključene u nativni imunološki odgovor, koagulaciju i fibrinolizu. (16) Pretpostavlja se da je razlog tome heterogenost ispitivanih grupa pacijenata. (9) (17)

Rautanen i saradnici su analizom aktivacije gena (*“large-scale genome-wide study”*) identifikovali gensku varijaciju, udruženu s lošijim 28-dnevnim preživljavanjem. (1) Ovakav *“genomski pristup”* dovodi do napretka u razumevanju heterogenosti sepse, definisanjem grupa pacijenata sa različitim imunološkim statusom i prognozom, što čini osnov koncepta tzv. personalizovane medicine.

## 1.4 Etiologija

Sepsa kao posledica vanbolničkih ili intrahospitalnih infekcija, najčešće je uzrokovana pneumonijom koja čini polovinu svih slučajeva, zatim intra-abdominalnim i infekcijama urinarnog trakta. Epidemiološka studija sprovedena u SAD između 1979 i 2000. godine (8) pokazala je da su gram pozitivni uzročnici postali predominantni u odnosu na gram negativne; međutim novija studija koja je uključila 14000 pacijenata u 75 intenzivnih jedinica gram negativne bakterije izolovane su u 62%, gram pozitivne u 47% i gljivice u 19% slučajeva sepse.(18) (10)

## 1.5 Dijagnoza

Postoje mnogi klinički simptomi, znaci i laboratorijski pokazatelji inflamacije i organske disfunkcije; međutim nijedan trenutno raspoloživi klinički pokazatelj ne ukazuje nedvosmisleno na neadekvatan odgovor domaćina na infekciju.(2)

Raznolike kliničke manifestacije sepse zavise od prethodnog zdravstvenog stanja pacijenta, izvora infekcije, uzročnika, intervala pre započinjanja terapije i razvoja organske disfunkcije.

Različiti kriterijumi i bodovni sistemi se primenjuju u ranom prepoznavanju pacijenata sa sepsom. Internacionalna radna grupa preporučila je primenu qSOFA (“*quick SOFA*”) bodovnog sistema van intenzivnih jedinica, koji može pomoći u ranom prepoznavanju životno ugroženog bolesnika i eskalaciji terapije.(2) Prisustvo dva od tri kriterijuma (promena mentalnog statusa, sistolni pritisak  $\leq 100$  mmHg i respiratorna frekvenca  $\geq 22$  min) su u multicentričnoj, retrospektivnoj studiji na 148907 pacijenata imali istu prediktivnu vrednost kao i SOFA bodovni sistem, kada je primenjen izvan intenzivnih jedinica.(19) Takođe se preporučuje da se pacijenti sa pozitivnim qSOFA kriterijumima razmotre u kontekstu moguće infekcije, ukoliko prethodno nije postavljena klinička sumnja. (2)

Ni poslednjim Internacionalnim konsenzusom iz 2016. godine nije preporučena primena biomarkera za postavljanje dijagnoze sepse, ali različiti inflamatorni markeri (prokalcitonin, citokini) i markeri specifični za pojedine organske sisteme (protein C, trombomodulin, troponin, laktat, varijabilnost srčane frekvence, estrogen, leptin, kortizol, plazma DNA) imaju prognostički značaj koji prevazilazi diskriminativnu sposobnost APACHE (“*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*”) ili SAPS (“*Simplified Acute Physiology Score*”) bodovnog sistema. (20)

## 1.6 Ishod

Pre uvođenja savremene intenzivne terapije, sepsa i septični šok uobičajeno su vodili smrtnom ishodu. S napretkom u obučenosti osoblja, boljem monitoringu, ranijim uvođenjem terapije, intrahospitalni mortalitet je prema rezultatima mnogih studija smanjen na 20-30% i ispitivanja se postepeno usmeravaju ka fazi oporavka, ispitivanju kognitivnih i funkcionalnih oštećenja kod preživelih pacijenata.(21)(9)

Prescott i saradnici su ispitivali razloge za hospitalizaciju kod 1115 pacijenata (42.6% od ukupnog broja preživelih) unutar 90 dana od otpusta iz bolnice, a koji su prethodno lečeni zbog sepse i ukazali na postojanje potencijalno preventabilnih razloga hospitalizacije kod 41.6% rehospitalizovanih bolesnika (zastojna srčana insuficijencija, pneumonija, egzacerbacija hronične opstruktivne bolesti pluća, infekcije urinarnog trakta) (22)

### 1.6.1 Predikcija ishoda

Predikcija ishoda je značajna iz administrativnih razloga, kao mera kvaliteta rada intenzivnih jedinica, može imati značaja u saopštavanju verovatnoće ishoda lečenja u komunikaciji s porodicom pacijenata i alokaciji raspoloživih resursa, međutim prediktivni modeli nisu validirani za primenu u donošenju odluke o trijaži i lečenju pojedinačnog pacijenta.(23)

Najčešće korišteni prediktivni modeli kao APACHE (*“Acute Physiology and Chronic Health Evaluation”*), SAPS (*“simplified acute physiology score”*), MPM (*“mortality probability models”*) procenjuju ishod na osnovu funkcionalnih i laboratorijskih parametara, dobijenih unutar prvih 24 sata nakon prijema u intenzivnu jedinicu.(24) Nedostatak ovih statičkih modela je što ne prepoznaju faktore koji mogu uticati na ishod bolesti nakon prvih 24 sata, tokom hospitalizacije. Delimično je ovaj nedostatak prevaziđen primenom dinamičkih bodovnih sistema (MPM, *“mortality probability model”*, APACHE III i IV) koji nisu u široj upotrebi.

Veći broj bodovnih sistema se koristi za procenu težine multiorganske disfunkcije, a najčešće primenjivani je SOFA bodovni sistem (*“Sequential Organ Failure Assessment”*, prvobitno nazvan *“Sepsis-related Organ Failure Assessment”*).(Tabela 1-1)(6) SOFA bodovni sistem je inicijalno dizajniran da opiše redosled nastanka komplikacija u vremenu kod bolesnih životno ugroženih bolesnika. S obzirom da je procena morbiditeta u vezi sa procenom mortaliteta, vrednost SOFA skora dobijena uzastopnom procenom funkcije organa nakon prijema smatra se

pokazateljem verovatnoće ishoda. Srednja i najviša vrednost SOFA bodovnog Sistema (tzv. “SOFA max”) imaju prognostički značaj, a porast SOFA skora unutar prvih 48 sati nakon prijema nezavisno od početne vrednosti, indikator je visokog mortaliteta od oko 50%. (23)

Tabela 1-1: SOFA (“*sequential organ failure assessment*”) bodovni sistem (Ferreira F, Bota D, Bross A. Serial Evaluation of the SOFA Score to predict outcome in critically ill patients. JAMA. 2001;286(14):1754–8. Table 1, The Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) Score; p.1755.) (23)

Parametar	SOFA skor				
	0	1	2	3	4
Respiratorni PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> , mmHg	>400	≤ 400	≤300	≤200*	≤100*
Hematološki Broj trombocita/μl	>150	≤ 150	≤100	≤50	≤20
Hepatobilijarni Bilirubin, μmol/l	<20	20-32	33-101	102-204	>204
Kardiovaskularni Srednji arterijski pritisak, mmHg	≥70	<70	Dopamin** < 5 ili dobutamin** (bilo koja doza)	Dopamin** > 5 ili Adrenalin** ≤ 0.1 ili noradrenalin** ≤ 0.1	Dopamin** > 15 ili Adrenalin** > 0.1 ili noradrenalin** > 0.1
Centralni nervni sistem GCS	15	13-14	10-12	6-9	<6
Renalni, Kreatinin, mmol/l ili Diureza, ml/d	<110	110-170	171-299	300-440 Ili <500	>440 Ili <200

\*vrednosti s respiratornom potporom

\*\*beta-adrenergički agonisti primenjeni tokom najmanje jednog sata (doze izražene u μg/kg/min)

## 1.7 Patofiziološki mehanizmi

### 1.8 Odgovor domaćina

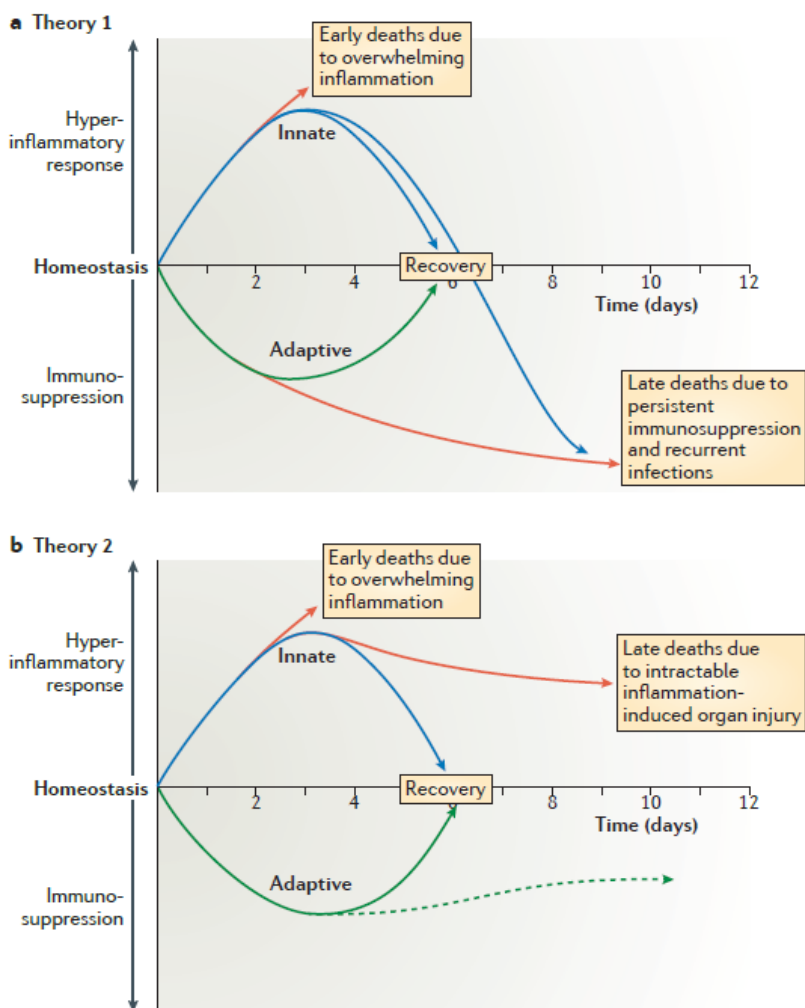
Na ishod sepse utiču karakteristike uzročnika i odgovor domaćina na infekciju. Kao odgovor na tkivno oštećenje ili infekciju aktivira se samo-ograničavajući, nativni inflamatorni odgovor koji obuhvata aktivaciju fagocita koji odstranjuju ostatke oštećenih ćelija i mikroorganizme, nakon čega sledi faza rezolucije sa angažovanjem drugih ćelija, učesnika imunog odgovora, uključujući matične ćelije kostne srži i endotelne ćelije koje učestvuju u obnavljanju tkivne homeostaze. (25)

Sepsa sa organskom disfunkcijom nastaje kad je odgovor domaćina na infekciju neadekvatan, progredira i kada domaćin ne uspeva da zaustavi primarnu infekciju. Ovaj scenario najčešće je uslovljen osobinama uzročnika (velik inokulum, prisustvo superantigena i drugih faktora virulencije, rezistencija na opsonizaciju i fagocitozu, antibiotska rezistencija). (26) Različit stepen hiperinflamacije, imunosupresije, poremećaji koagulacije, mikrocirkulatorna disfunkcija - doprinose organskom oštećenju i smrti ćelija.(11) Nativni imunološki odgovor određen je i genetskim razlikama što podržava koncept da odgovor domaćina ima centralno mesto u patofiziologiji sepse, a da genetske razlike mogu, barem delimično objasniti raznolikost kliničkih manifestacija i uticati na ishod.(27)(17)

Prema konceptu koji patogenezu sepse povezuje s odgovorom domaćina, kliničke karakteristike sepse dovođene su ranije u vezu s nekontrolisanim, hiperinflamatornim odgovorom. Danas je poznato da infekcija započinje kompleksan, dinamičan i prolongiran odgovor u kome učestvuju kako proinflamatorni (usmereni ka eliminaciji patogena), tako i antiinflamatorni mehanizmi (važni u ograničavanju lokalnog i sistemskog tkivnog oštećenja).(9) Kolateralno oštećenje tkiva dovodi se u vezu s proinflamatornim, a predispozicija ka sekundarnim infekcijama s antiinflamatornim odgovorom.(Grafikon 1-1)(9)(28)

Grafikonom 1-1 prikazane su dve teorije imunološkog odgovora u sepsi.(28) Prema prvoj teoriji rani smrtni ishodi u sepsi (označeno crvenom linijom, dan 3) su posledica suviše izraženog inflamatornog odgovora (tzv "citokinske oluje") sa refrakternim šokom, metaboličkom acidozom i hiperkatabolizmom. Najčešće dolazi do obnavljanja nativnog i adaptivnog imunološkog

odgovora kod pacijenata koji prežive infekciju (oporavak, plava i zelena linija, dan 6). U slučaju perzistiranja sepse, dolazi do popuštanja glavnih komponenti nativnog i adaptivnog imunološkog odgovora i pacijenti ulaze u stanje izražene imunosupresije (plava i crvena linija nakon dana 6) kada je uzrok smrti nesposobnost izlječenja primarne infekcije i razvoj sekundarnih infekcija. Druga teorija takođe podrazumeva ranu aktivaciju nativnog imunološkog odgovora i supresiju adaptivnog imunitet; međutim prema ovoj teoriji uzrok smrti u sepsi je perzistentna aktivacija nativnog imunološkog odgovora koja ima za posledicu stanje nekontrolisane inflamacije i organsku disfunkciju.



Grafikon 1-1: Teorije odgovora domaćina u sepsi. (Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. Nat Rev Immunol. 2013;13(12):862–74. Figure 1, Competing theories of the host immune response in sepsis; p.863.) (28) (Preuzeto uz dozvolu autora)

### 1.8.1 Nativni i adaptivni imunitet

Patogeni aktiviraju ćelije imunološkog odgovora posredstvom specifičnih receptora (tzv. "pattern-recognition receptors"). Identifikovane su četiri glavne klase ovih receptora (najznačajniji su tzv. "toll-like" receptori) koji prepoznaju karakteristične strukture patogena ("pathogen-associated molecular patterns" - PAMP) u kontaktu s kojima dovode do transkripcije gena odgovornih za pokretanje nativnog imunog odgovora.(9) Isti receptori prepoznaju endogene molecule, oslobođene iz oštećenih ćelija (tzv. "damage-associated molecular patterns" DAMP) ili alarmine ("high-mobility group" protein B1, S100 proteini, HSPs-"heat shock protein", ekstracelularni RNA, DNA, histone) koji se oslobađaju tokom neinfektivnog oštećenja tkiva (npr trauma). Ovo podržava koncept da se u osnovi patogeneza multiorganske disfunkcije u sepsi ne razlikuje od organske disfunkcije neinfektivne etiologije.(9)(11) Kao snažni medijatori inflamacije alarmini, kroz sposobnost da stimulišu i adaptivni imuni odgovor efektom na antigen-prezentujuće ćelije, čine kritičnu vezu između adaptivnog i nativnog imunog odgovora. (25)

Visok nivo cirkulišućih PAMP i DAMP može dovesti do izraženog proinflatornog odgovora koji se karakteriše tzv. citokinskom olujom koja u ranim fazama sepse može dovesti do organske disfunkcije.(11) Mnogi proinflatorni citokini koji posreduju u ovom patogenetskom mehanizmu dovode do tzv. sindroma sistemskog inflamatornog odgovora ("systemic inflammatory response syndrome", SIRS).

Neutrofili i makrofagi proizvode velike količine reaktivnih jedinjenja kiseonika i azota ("reactive oxygen species", ROS, "reactive nitrogen species", RNS) koji dovode, s jedne strane do eliminacije patogena, ali s druge strane mogu dovesti do oštećenja ćelija endotela i doprineti mitohondrijalnoj disfunkciji.(11) Poremećaj ravnoteže između stvaranja i uklanjanja ROS može rezultirati pojačanom adhezijom leukocita i trombocita, promenama vazomotornog tonusa i vaskularne permeabilnosti.(11)

Značajne molekule koje učestvuju u imunološkom odgovoru su TNF ("tumor necrosis factor") i interleukini: TNF igra značajnu ulogu u mehanizmu programirane ćelijske smrti, apoptozi. A Interleukin-6 (IL-6) indukuje sintezu proteina akutne faze u jetri. Značajan enzim koji se aktivira u sepsi je iNOS (inducibilna NO sintetaza) koja dovodi do povećane produkcije NO (i posledično cGMP) indukujući lokalnu i sistemsku vazodilataciju.(11)

Anti-inflamatorni odgovor posredovan je anti-inflamatornim medijatorima (interleukin-10, TNF receptor), T-helper ćelije menjaju citokinski profil i iz Th-1 (proinflamatornog) prelaze u Th-2 (anti-inflamatorni) fenotip, što dovodi do apoptoze ćelija imunog odgovora uključujući CD4+, CD8+ T limfocite, B limfocite, folikularne dendritičke ćelije.(28) Posledična imunosupresija povezana je sa rizikom za nastanak sekundarnih infekcija, prolongiranim oporavkom i većim mortalitetom.(26)

## **1.9 Poremećaji hemostaznog sistema u sepsi**

Sepsa se često komplikuje poremećajima hemostaznog sistema od subkliničkih poremećaja detektovanih na osnovu lakog sniženja broja trombocita i produženja vremena koagulacije do teških formi diseminovane intravaskularne koagulacije. Incidenca poremećaja hemostaznog sistema udruženih sa sepsom je oko 25-50%. (29)

Inflamacija i koagulacija čine dva odbrambena sistema s komplementarnom ulogom u infekciji i nekontrolisan proinflamatorni odgovor je u pravilu udružen s teškom koagulopatijom. S obzirom na povratnu spregu inflamatornog i koagulacionog sistema, koagulopatija nastaje rano u toku razvoja sepse.

Koagulopatija, udružena sa sepsom, karakteriše se poremećajem ravnoteže prokoagulantnih i antikoagulantnih faktora i depresijom fibrinolitičkog sistema. Sniženi su nivoi prirodnih inhibitora koagulacije ( proteina C, proteina S, antitrombina III) i TFPI (“tissue factor–pathway inhibitor”) kao posledica njihove povećane potrošnje, suprimirane sinteze i degradacije od strane neutrofilnih proteaza. (26)

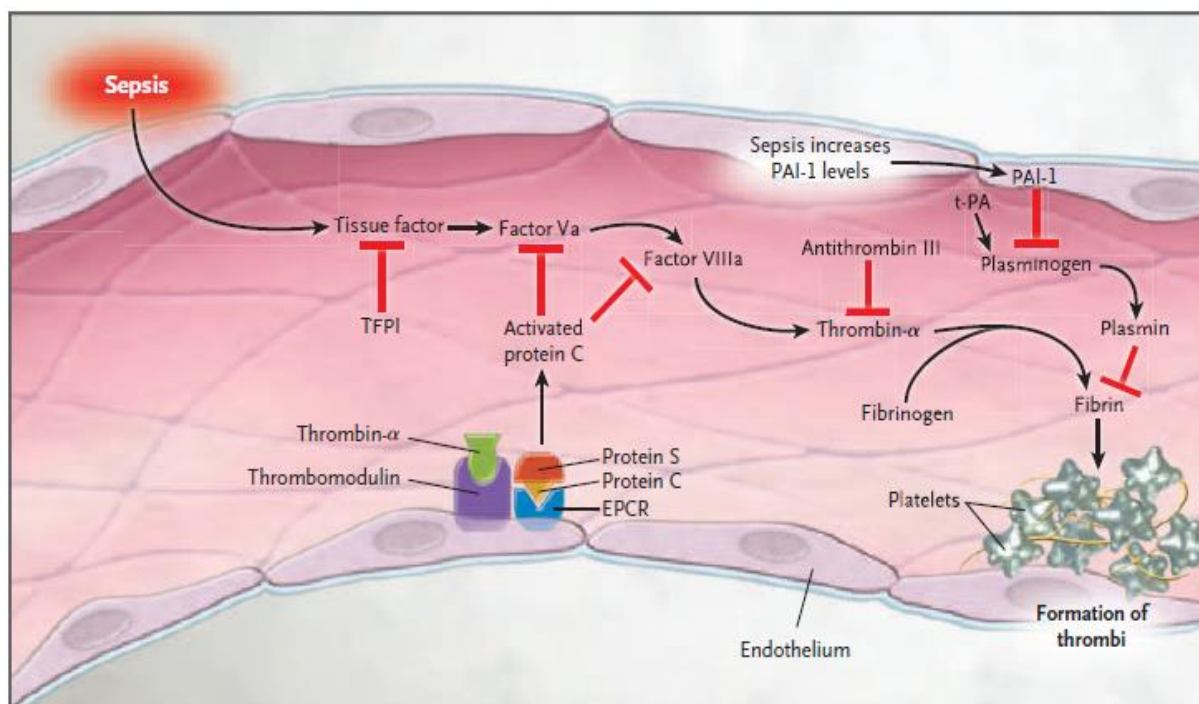
Lipopolisaharid (LPS) i factor nekroze tumora- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) redukuju sintezu trombomodulina i endotelnog receptora za protein C smanjujući aktivnost proteina C, a povećavaju sintezu PAI-1 (“plasminogen-activator inhibitor 1”) suprimirajući fibrinolizu.(26)(29)

Pojačana aktivacija koagulacionog sistema u sepsi posledica je aktivacije tkivnog faktora (TF), transmembranskog glikoproteina koji inicira koagulacionu kaskadu i rezultuje sintezom trombina. U fiziološkim uslovima TF nije u kontaktu s cirkulacijom kako bi se izbegla aktivacija koagulacionog sistema. Do ekspresije TF na membranama cirkulišućih ćelija kao i endotelnih ćelija dolazi u sepsi u prisustvu LPS, proinflamatornih citokina, komponenti komplementa itd.



Ćelijska ekspresija TF amplificirana je sekundarnom ishemijom (npr. šok) ili hipoksijom (npr. ARDS). (30)

Aktivacija koagulacionog sistema, s druge strane modulira inflamatorni odgovor putem aktivacije PAR-1 receptora (“protease-activated receptors”) koji predstavljaju molekularnu vezu između koagulacije i inflamacije.(31) PAR-1 ima citoprotektivni efekat u uslovima stimulacije aktiviranim proteinom C ili malom količinom trombina, ali razorno deluje na endotelno-ćelijsku barijeru u uslovima aktivacije velikom količinom trombina.(29) Protektivni efekat aktiviranog proteina C u animalnom modelu sepse danas se pripisuje njegovom kapacitetu za aktivaciju PAR-1, a ne antikoagulantnom mehanizmu.(Slika 1-2 ) (9) (30)



Slika 1-2: Prokoagulantni odgovor u sepsi (PAI-1, inhibitor aktivatora plazminogena; t-PA, tkivni aktivator plazminogena; TFPI, inhibitor puta tkivnog faktora, EPCR, endotelni receptor proteina C ) (Howell G. Management of Sepsis. Surg Clin North Am. 2006;86(6):1523–39. Figure 2, Procoagulant Response in Sepsis; p1703.)(32) [Preuzeto uz dozvolu izdavača (copyright) “Elsevier”]

## 1.10 Multiorganska disfunkcija

Od prvih opisa sedamdesetih godina prošlog veka, sindrom multiorganske disfunkcije (“*multi organ dysfunction syndrome*”, MODS) se definiše progresivnom disfunkcijom dva ili više organskih sistema koja je posledica akutnog poremećaja sistemske homeostaze.(33)(20)

MODS je udružen s visokim mortalitetom bez obzira na inicijalni poremećaj koji ga je izazvao, odgovoran je za 60% smrtnih ishoda unutar prve nedelje nakon trauma, 50% smrtnih ishoda uzrokovanih pankreatitisom, 30% kod opekotina i nakon srčanog zastoja.(20) Mortalitet je proporcionalan sa brojem zahvaćenih organa, a zahvaćenost centralnog nervnog sistema (CNS), bubrega, jetre, hematološki poremećaji udruženi su s lošijom prognozom u odnosu na respiratornu disfunkciju i hemodinamske poremećaje. (20)

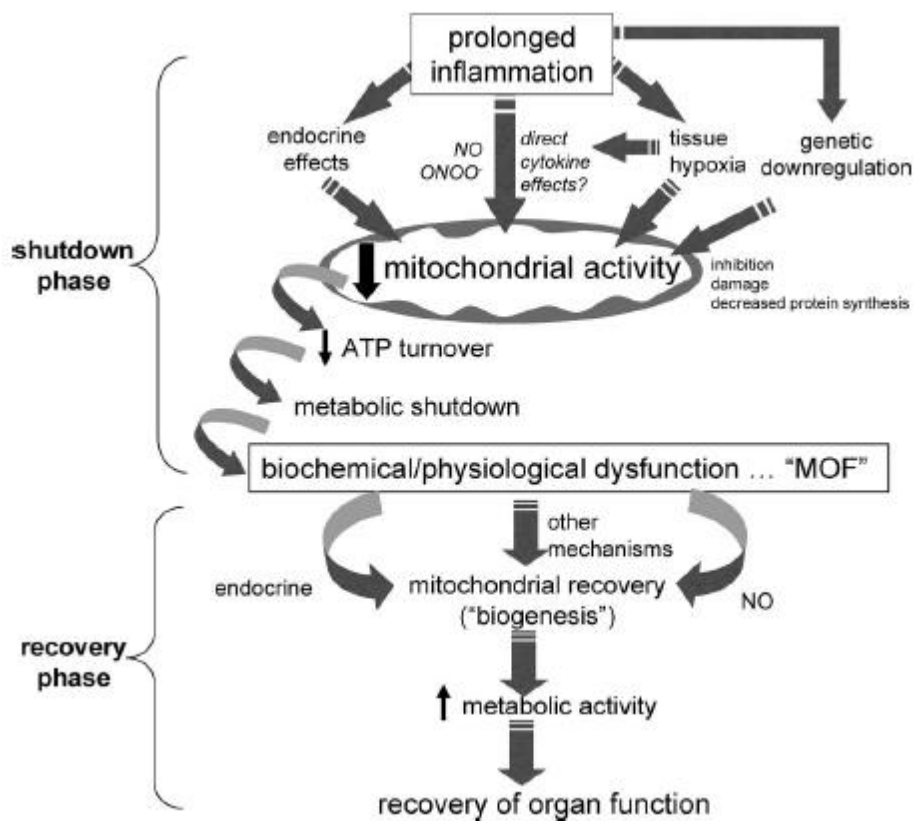
MODS ima karakterističnu dinamiku u vremenu. Tako uobičajeno prvo dolazi do poremećaja funkcije CNS, zatim respiratornog, kardiovaskularnog sistema nakon čega sledi poremećaj funkcije bubrega, koagulacionog sistema i jetre na kraju. (34) Nisu razjašnjeni razlozi za ovakav redosled događaja kao ni za razlike u individualnoj prezentaciji.(14)

Dva su osnovna koncepta kojima se objašnjava patogeneza MODS-a. Prvi pretpostavlja da **oštećenje mikrocirkulacije** (usled endotelne disfunkcije, smanjene deformabilnosti eritrocita, mikrovaskularne tromboze) dovodi do nehomogenog kapilarnog protoka, tkivne hipoksije i disfunkcije organa.(14) Drugi koncept objašnjava MODS smanjenom sintezom ATP koja je posledica **mitohondrijalne disfunkcije** („citopatska hipoksija“ usled oksidativnog stresa i drugih mehanizama), sa posledičnom redukcijom ćelijske potrošnje kiseonika.(9)(11)(35) Intenzitet sistemske aktivacije nativnog imunog odgovora odlučujući je faktor za nastanak MODS. Ovaj koncept ima mnoge zajedničke karakteristike sa konceptom SIRS. (20) (36)

MODS se karakteriše smanjenjem metaboličke aktivnosti, najčešće reverzibilnim poremećajem funkcije organa i paradoksalnim odsustvom ćelijske nekroze na organima na kojima nije postojalo prethodno oštećenje.(20)

Pretpostavlja se da smanjena mitohondrijalna aktivnost ima ključnu ulogu u patogenezi MODS-a, kao uzrok i kao posledica. Singer i saradnici su predložili koncept prema kome disfunkcija organa u sepsi, može predstavljati protektivni mehanizam.(20) Prema ovoj hipotezi, smanjenim metabolizmom i smanjenim potrebama za ATP, a na račun kompromitovane funkcije koja se klinički manifestuje kao odisfunkcija organa, ćelija postaje manje podložna nekrozi i

postepeni oporavak ostaje moguć. Postepeni oporavak događa se kroz process reparacije DNA i nastanak novih mitohondrija.



Grafikon 1-2: Teorija oštećenja funkcije mitohondrija u sepsi (NO, azot monoksid; ONOO, peroksininitrit; ATP, adenosin 5-trifosfat; MOF, multiorganska insuficijencija (Singer M. Mitochondrial function in sepsis: acute phase versus multiple organ failure. Crit Care Med. 2007;35(9 Suppl):S441–8. Figure 2, Postulated progression of bioenergetics and metabolism during sepsis and recovery; p S445.) (37)[Preuzeto uz dozvolu izdavača (copyright) „Wolters Kluwer Health, Inc“]

Na funkciju mitohondrija utiču inflamacija, šok i tzv. “reprogramiranje” ćelijske genske ekspresije. Subletalni stres može biti udružen samo sa selektivnim uklanjanjem oštećenih mitohondrija, ali kada ćelijsko oštećenje prevaziđe prag aktivacije mitohondrijalnog apoptotičkog puta tada dolazi do programirane ćelijske smrti.(14) Pod ekstremnim uslovima (npr. u refrakternom septičnom šoku), usled prejakog mitohondrijalnog oštećenja i nagle deplecije ATP-a, dolazi do citolize i ćelijske nekroze. Nasuprot ćelijskoj nekrozi koja pokreće jak proinflamatorni

odgovor, apoptotične ćelije stimulišu sintezu anti-inflamatornih citokina i dovode do “imunoparalize”.(Grafikon 1-2)(35)

### **1.10.1 Mehanizmi organske disfunkcije**

Različite manifestacije MODS-a posledica su varijacija na nivou genske ekspresije ćelija različitih organskih sistema. Nedavnom studijom kojom su DNA-chip tehnologijom ispitivani tipovi genske ekspresije u ćelijama pluća, jetre, bubrega, timusa, slezine i mozga, primećene su značajne varijacije u funkciji između različitih organa u MODS-u.(38) Proinflamatorni geni često su balansirani ekspresijom antiinflamatornih gena. Genska ekspresija u MODS-u može biti specifična za jedan organ, za više organa ili dijametralno suprotna između različitih organa, dok je mozak relativno pošteđen ovih promena.

#### **1.10.1.1 Centralni nervni sistem**

“Imaging” studijama se u pravilu ne dijagnostikuju fokalne lezije u mozgu, a nalazi EEG odgovaraju difuznoj encefalopatiji.(9)

#### **1.10.1.2 Respiratorni sistem**

Sepsa je najvažniji faktor rizika za nastanak ARDS-a. Razvoj ARDS-a udružen je s visokim morbiditetom i mortalitetom od 30-50%. (14)

Pluća su obično prvi organ koji je zahvaćen MODS-om. Inicijalni okidač može biti direktan (pneumonija, aspiracija, inhalacija toksičnih materija) ili indirektan (pankreatitis, peritonitis). Nedavna studija pokazala je da nema razlike u mortalitetu između ove dve grupe.(14)

Razvoj ARDS je podeljen u tri faze (eksudativna, proliferativna, fibrotična), ali patogeneza i pored decenija istraživanja nije dovoljno razjašnjena. Kliničke i studije na životinjama pokazale su da aktivacija nativnog imunog odgovora i oslobađanje inflamatornih medijatora ima ključnu ulogu.(39)(11)

### 1.10.1.3 Kardiovaskularni sistem

Iako se smatra da je funkcija miokarda umanjena kod svih pacijenata sa sepsom, “septična kardiomiopatija” koja se najčešće definiše umanjenom sistolnom funkcijom miokarda, opisuje se kod oko 60% pacijenata trećeg dana sepse, obično se koriguje malim dozama inotropa, ima velik prognostički značaj i odgovorna je za oko 10% smrtnih ishoda zbog sepse.(40) Insuficijencija miokarda desne komore verifikuje se u oko 30-50% pacijenata, često je udružena sa ARDS-om, a kliničke manifestacije mogu zavisiti od parametara mehaničke ventilacije (41)

Dijastolna disfunkcija je česta, ima prediktivan značaj u sepsi, registruje se kod 50% pacijenata i može modifikovati toleranciju na volumno opterećenje.(42) Sistolna i dijastolna disfunkcija praćene su proporcionalnim povećanjem nivoa srčanih biomarkera (troponin, pro-BNP).(14) (41)

Višestruki mehanizmi doprinose disfunkciji miokarda u sepsi. Proinflamatorni medijatori (TNF-alfa, IL) i velika endotelna produkcija azot-monoksida (NO) smanjuju kontraktilnost miokarda, nishodna regulacija beta-adrenergičkih receptora takođe igra značajnu ulogu, a do oporavka kontraktilnosti miokarda najčešće dolazi nakon 7-10 dana. (11)(43)

Poremećaj mikrocirkulacije je rani okidač u razvoju MODS-a uzrokovanog sepsom. Inflamatorni odgovor dovodi do disfunkcije vaskularnog endotela, gubitka integriteta endotelno – kapilarne barijere.(11) Usled vazodilatacije i gubitka intravaskularnog volumena zbog povećanog prelaska plazme u treći prostor smanjuje se pritisak punjenja srca (“preload”) koji, udružen sa sistolnom disfunkcijom, dovodi do smanjenja udarnog volumena i neravnoteže između potreba za kiseonikom i njegovog dopremanja perifernim tkivima. (9)(35)

Poremećaj periferne cirkulacije manifestuje se perifernom vazodilatacijom koja se progresivno pogoršava i može biti refrakterna na primenu kateholamina. Rezultati animalnih modela pokazali su da azot monoksid (NO) koji nastaje aktivacijom inducibilne NO sintetaze (iNOS) u glatkim mišićima arterija i endotelu, ima ključno mesto u nastanku septične vazodilatacije, smanjujući vaskularni tonus aktivacijom K<sup>+</sup> kanala i hiperpolarizacijom membrane ćelija glatkomišićnih ćelija.(11)

#### **1.10.1.4 Bubrezi**

Akutna tubularna nekroza koja se razvija u posttraumatskom i hemoragijskom šoku najčešće je posledica renalne hipoperfuzije. Kod pacijenata sa sepsom i drugi mehanizmi igraju važnu ulogu. Rezultati dobijeni analizom obdukcionih uzoraka najčešće opisuju nespecifične promene, ređe akutnu tubularnu nekrozu, a renalna insuficijencija se često razvija i pored očuvane renalne perfuzije. (44) Pokazano je da TNF dovodi do apoptoze ćelija bubrežnog parenhima, a sličnim mehanizmom objašnjava se nastanak akutnog bubrežnog oštećenja izazvanog mehaničkom ventilacijom (“*ventilator induced lung injury*”, VILI) gde proapoptotički medijatori ( npr. sFasL) poreklom iz pluća mogu dovesti do bubrežnog oštećenja.(14)

#### **1.10.1.5 Jetra**

Poremećaj funkcije jetre kod životno ugroženih bolesnika i način kvantifikacije ovog poremećaja nisu dovoljno razjašnjeni. Hiperbilirubinemija koja je klasičan marker disfunkcije jetre nedovoljno je senzitivna. (45) Iako hipoperfuzija jetre dovodi do akutne disfunkcije, ovaj poremećaj najčešće se oporavlja nakon adekvatne rane usmerene terapije. Holestatski poremećaj posledica je uticaja proinflamatornih citokina na hepatocite koji smanjuju gensku ekspresiju za proteine hepatobilijarnih transportera.(11)(46) Poremećaj sinteze transportera lokalizovanih na kanalikularnom polu hepatocita mogu dovesti do intracelularne akumulacije hepatotoksičnih supstanci, potencijalno doprinoseći oštećenju jetre uzrokovanom lekovima.(47)

#### **1.10.1.6 Gastrointestinalni sistem**

Hipoperfuzija gastrointestinalnog sistema može dovesti do ishemijskih promena, ali reperfuzija takođe može dovesti do oslobađanja proinflamatornih medijatora povećavajući intestinalnu permeabilnost i bakterijsku translokaciju ili dovesti do poremećaja motiliteta - ileusa. Poremećaj crevnog motiliteta s druge strane predisponira za nastanak bakterijske translokacije ili aspiracione pneumonije. (11)

Meakins i Marshall postavili su hipotezu da je gastrointestinalni sistem pokretač MODS-a kod životno ugroženih bolesnika.(48) Oksidativno oštećenje intestinalnog epitela, koje je posledica

reperfuzije, transformiše ga u organ u kome se sintetišu proinflammatorni citokini što prema ovom konceptu predstavlja pogonsko gorivo za nastanak MODS-a.

### **1.11 Funkcionalni monitoring**

Raznovrsne metode monitoringa omogućuju rano prepoznavanje akutnih fizioloških poremećaja koji mogu biti pokazatelji pretećeg kraha kompenzatornih mehanizama ili razvoja disfunkcije organa. Ovi pokazatelji imaju značaj u prognozi i vođenju terapije, ali samo ukoliko su udruženi s terapijom koja dokazano poboljšava ishod. Ovo zasad važi prvenstveno za nadoknadu volumana i identifikaciju kardiovaskularne insuficijencije u fazi tzv. kompenzovanog ili „okultnog šoka.“(49)

Specifičnost parametra funkcionalnog monitoringa povećava se ukoliko je veća pre-test verovatnoća za postojanje poremećaja te je dobijene vrednosti uvek potrebno integrisati s drugim kliničkim parametrima (težina sepse, nivo serumskog laktata itd). Jedino multimodalnim pristupom može se proceniti njihov pravi značaj.

Kod pacijenata sa sepsom ne treba zanemariti lako prepoznatljive kliničke znake koji ukazuju na poremećaje mikrocirkulacije, a koji imaju velik prognostički značaj (poremećaj mentalnog statusa, oligurija, akrocijanoza, mramorizirana koža, usporeno kapilarno punjenje itd.) (50)

### **1.12 Hemodinamski monitoring**

Optimalna nadoknada volumena predstavlja osnovu hemodinamskog vođenja terapije pacijenta sa cirkulatornim šokom. Statički parametri ustupaju mesto dinamičkim parametrima i u monitoringu bolesnika manje su značajne apsolutne vrednosti nego promena određene varijable (trend) u odnosu na primenjenu intervenciju (npr. trend usporenja frekvence, normalizacije pritiska, povećanja udarnog volumena nakon brze infuzije tečnosti nasuprot “brzoj” frekvenci, “normalnom” arterijskom pritisku, “visokom” centralnom venskom pritisku).

Izražena periferna vazokonstrikcija i smanjen pulsni pritisak čine neinvazivna merenja sistemskog pritiska nepouzdanim. Radi pouzdanijeg merenja arterijskog pritiska, hemodinamski nestabilni bolesnici zahtevaju plasiranje arterijskog katetera. Pulmonalni arterijski (*Swan-Ganz*) kateter omogućava merenje minutnog volumena (CO) i procenu volumnog statusa. Ne postoje

preporuke za rutinsku upotrebu pulmonalnog arterijskog katetera kod bolesnika u šoku, međutim u komplikovanim stanjima, kod bolesnika sa velikim gubitkom tečnosti u “treći prostor” i/ili pridruženim oboljenjem srca, pomoću Swan-Ganz katetera moguće je voditi nadoknadu volumena, naći optimalnu ravnotežu između doziranja vazokonstriktora i inotropa.(51) Iz distalnog kanala ovog katetera moguće je pratiti saturaciju mešane venske krvi (SvO<sub>2</sub>).

Različiti dinamički parametri su preporučeni i njihovo merenje rutinski se primenjuje pomoću tzv.“minimalno invazivnih” sistema monitoringa ili neinvazivno pletizmografijom (varijacije pulsog pritiska; varijacije udarnog volumena), a potreba za nadoknadom volumena može se proceniti i uz primenu volumnog opterećenja ili testom pasivnog podizanja nogu (PLR, “*passive leg raising*”).(52)

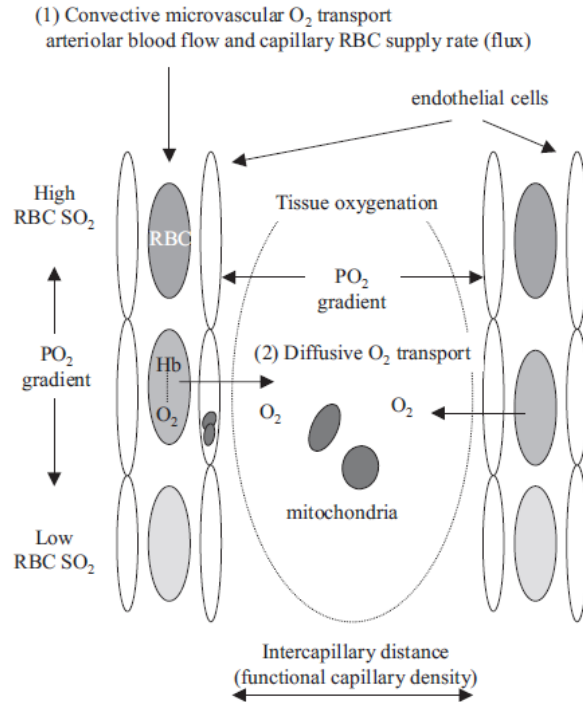
### 1.13 Monitoring tkivne perfuzije

Iako postoje mnogi indeksi koji ukazuju da li će se primenom infuzionih rastvora povećati udarni volumen, ne postoji pouzdan jednostavan indeks koji će pokazati da li je povećanje minutnog volumena nakon primene infuzionih rastvora zaista dovelo do povećane potrošnje kiseonika na periferiji (tj. do smanjenja kiseoničnog duga), što predstavlja krajni cilj mera rane ciljane terapije.(53)

Kardiovaskularni sistem održava protok krvi u cirkulatornom sistemu, ali se distribucija kiseonika u tkivima aktivno i pasivno odvija na nivou mikrocirkulacije. Nishodno od arteriola mikrovaskularni protok eritrocita i plazme odvija se pasivno, u skladu s lokalnom rezistencom (na koje utiču dijamer i dužina krvnih sudova) i hemoreološkim faktorima (viskozitet krvi i deformabilnost eritrocita).(54)

Prema klasičnom cilindričnom geometrijskom modelu, uz pretpostavku da svaka mikrovaskularna jedinica snabdeva tkivo određene zapremine, tzv “**konvektivni**” **transport kiseonika** zavisice od sadržaja kiseonika i mikrovaskularnog protoka (tj. od gustine perfundovanih kapilara i brzine eritrocita), dok će tzv “**difuzioni**” **transport** zavisiti od gradijenta parcijalnog pritiska kiseonika (PO<sub>2</sub>) između kapilara i mitohondrija, distance od kapilara do mitohondrija i gustine perfundovanih kapilara)(Grafikon 1-3) (54)





Grafikon 1-3: Konvektivni i difuzioni transport O<sub>2</sub> u mikrocirkulaciji.(RBC, eritrocit; SO<sub>2</sub> saturacija kiseonikom; Hb hemoglobin; PO<sub>2</sub> gradient, gradijent parcijalnog pritiska kiseonika) (Bateman RM, Sharpe MD, Ellis CG. Bench-to-bedside review: microvascular dysfunction in sepsis--hemodynamics, oxygen transport, and nitric oxide. Crit Care. 2003;7(5):359–73. Figure 2, Schematic representation of convective and diffusive oxygen (O<sub>2</sub>) transport in the microcirculation; p. 362.) (54) [Preuzeto uz dozvolu izdavača „BioMed Central Ltd“]

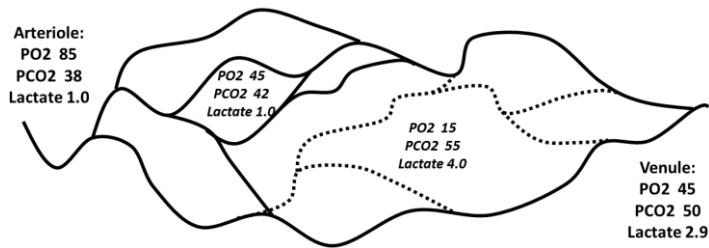
Pomoću mikrovideoskopskih tehnika razvijenih za procenu mikrocirkulacije kod životno ugroženih bolesnika ustanovljena je korelacija između karakteristika mikrocirkulacije i ishoda. De Bakker i saradnici su pokazali da su poremećaji mikrocirkulacije izraženiji kod pacijenata koji su umrli i ovaj poremećaj nije bio u korelaciji sa vrednostima srednjeg arterijskog pritiska.(52) (55)

Kada srednji arterijski pritisak padne ispod praga autoregulacije (60-65 mmHg), tkivna perfuzija postaje zavisna od perfuzionog pritiska, ali mikrocirkulatorni protok nije moguće proceniti na osnovu tzv. globalnih hemodinamskih i kiseoničnih parametara (arterijski pritisak, minutni volumen, vaskularna rezistenca potrošnja kiseonika, ekstrakcija kiseonika, serumski laktat).(54) Mikrocirkulatorni perfuzioni pritisak zavisi od prekapilarnog (“*inflow*”) i venularnog (“*outflow*”) pritiska. Najveći pad perfuzionog pritiska dešava se pod uticajem simpatičke vazokonstrikcije na nivou arteriola (rezistentni krvni sudovi). Simpatička vazokonstrikcija je pod

normalnim uslovima smanjena u slučaju venularne hipoksije. Ovaj signal se ushodno (“*uzvodno*”) prenosi putem endotelnih ćelija (povezanih pomoću međućelijskih veza, tzv. “*gap junctions*”) do arteriola izazivajući njihovu dilataciju. Pretpostavlja se da je ovaj process regulisan na nivou mikrocirkulatornih jedinica a da senzor koji registruje promene pO<sub>2</sub> deluje oslobađanjem NO na nivou venula.(56)

Posmatranjem mikrocirkulacije creva, jetre i skeletne muskulature, na animalnom modelu registrovani su poremećaju u mikrovaskularnoj geometriji, hemodinamici i transportu kiseonika u sepsi. Poremećaj distribucije protoka u tzv. “slabim mikrocirkulatornim jedinicama” na nivou kapilara, posledica je **usporenog protoka** ili **odsustva protoka** u pojedinim mikrovaskularnim jedinicama kao i “**šantovanja**” od strane preostalih mikrocirkulatornih jedinica.(54) Ovako heterogen protok udružen je s regionalnim poremećajem ekstrakcije kiseonika. Šantovani delovi mikrocirkulacije ostaju hipoksični i u prisustvu očuvanog venskog parcijalnog pritiska kiseonika (PvO<sub>2</sub>). Ovo može objasniti povećanje serumskog laktata i regionalnog venskog parcijalnog pritiska ugljen-dioksida (PvCO<sub>2</sub>) koji nije praćen poremećajem “niskih” kiseoničnih parametara kao što je ScvO<sub>2</sub> (57)(58)(52)(59) Istovremeno preusmeravanjem protoka se remeti normalan signalni proces koji reguliše vazodilataciju u uslovima lokalne hipoksije.(Slika 1-3)(56)

Iako je mikrovaskularna tromboza predložena kao jedan od mehanizama kojima se objašnjava poremećaj mikrocirkulacije, nije do kraja razjašnjena uloga trombocita u ovom procesu. Takođe, ne postoje dokazi da protok u pojedinim mikrovaskularnim jedinicama zavisi od vrednosti srednjeg arterijskog pritiska i globalnih “makrocirkulatornih” parametara. Mehanizmi kojima se pripisuje značajna uloga u mikrocirkulatornim poremećajima u sepsi su endotelna disfunkcija, poremećaj glikokaliksa, poremećaj deformabilnosti eritrocita i adhezije leukocita (54)(59)



Slika 1-3: Pv-aCO<sub>2</sub> i mikrovaskularna perfuzija (PO<sub>2</sub>, parcijalni pritisak kiseonika; PCO<sub>2</sub>, parcijalni pritisak ugljen-dioksida) (De Backer D, Durand A, Donadello K. Microcirculation Alterations in Patients With Severe Sepsis. Clin Pulm Med. 2015;22(1):31–5.) (59) [Preuzeto uz dozvolu izdavača (copyright) „Wolters Kluwer Health, Inc“]

### 1.13.1 Venoarterijski gradijent ugljen-dioksida

Venoarterijski gradijent parcijalnog pritiska ugljen-dioksida (Pv-aCO<sub>2</sub>) proporcionalan je produkciji ugljen-dioksida (CO<sub>2</sub>) kao produktu ćelijskog metabolizma. Stvoreni CO<sub>2</sub> transportuje se dominantno kao HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> u plazmi ili eritrocitima. Samo mala količina (5%) transportuje se u obliku karbamino-jedinjenja ili rastvoren u plazmi i eritrocitima (5%). Ugljen-dioksid najvećim delom nastaje dehidratacijom HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> (80%) i eliminiše se alveolarnom ventilacijom. U normalnim uslovima venoarterijski gradijent PCO<sub>2</sub> ne prelazi 6 mmHg.(60)

Tkivni PCO<sub>2</sub> odražava ravnotežu između lokalne produkcije i eliminacije (VCO<sub>2</sub> = DCO<sub>2</sub>). Pri tome, povećanje vrednosti odražava pre smanjenje venskog protoka nego povećanje lokalne produkcije.(52) Prema Fickovoj jednačini primenjenoj na CO<sub>2</sub>, eliminacija CO<sub>2</sub> (ekvivalentna produkciji) odgovara proizvodu minutnog volumena (CO) i razlike u sadržaju CO<sub>2</sub> mešane venske (CvCO<sub>2</sub>) i arterijske krvi (CaCO<sub>2</sub>):

$$VCO_2 = CO \times (CvCO_2 - CaCO_2)$$

U normalnim uslovima odnos između parcijalnog pritiska CO<sub>2</sub> (PCO<sub>2</sub>) i sadržaja CO<sub>2</sub> (CCO<sub>2</sub>) je gotovo linearan (“kvazilinearan”) i prihvaćeno je da se PCO<sub>2</sub> smatra ekvivalentom CCO<sub>2</sub> (koeficijent k se smatra konstantom).

$$VCO_2 = CO \times k \times PCO_2.$$

$$\Delta PCO_2 = k \times VCO_2 / CO$$

Ekvivalentno tome, venoarterijski gradijent  $PCO_2$  je proporcionalan produkciji  $CO_2$  i obrnuto proporcionalan minutnom volumenu.(61).

### 1.13.1.1 Produkcija ugljen-dioksida

Na ćelijskom nivou  $CO_2$  je terminalni metabolički indikator i sadržaj  $CO_2$  ( $CCO_2$ ) u venskoj krvi mora biti veći od sadržaja  $CO_2$  u arterijskoj krvi. U normalnim uslovima stvaranje  $CO_2$  zavisice od globalne potrošnje kiseonika :

$$VO_2 : VCO_2 = R \times VO_2$$

gde je R respiratorni koeficijent koji može biti između 0.7 – 1.0 u zavisnosti od predominantnog izvora energije (0.7 za lipide, 1.0 za ugljene hidrate). Povećano stvaranje  $CO_2$  će pod uslovima nepromenjenog režima ishrane odražavati povećanje oksidativnog metabolizma i obratno.(61)

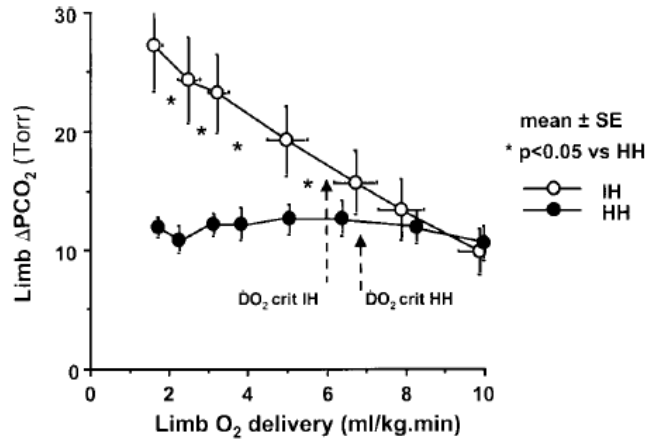
### 1.13.1.2 Minutni volumen

Prema Fickovoj jednačini venoarterijski gradijent  $PCO_2$  je obrnuto proporcionalan minutnom volumenu. Smanjen minutni volumen će rezultovati povećanjem  $Pv-aCO_2$  što se objašnjava fenomenom zadržavanja  $CO_2$ . Usled sporijeg protoka, dodatak veće količine  $CO_2$  po jedinici protoka rezultiraće povećanjem  $PCO_2$  (> 6 mmHg) u venskoj cirkulaciji, osim u uslovima niske potrošnje kiseonika.(62)(63)

Hipoperfuzija inicijalno dovodi do smanjenja protoka ali ne i smanjenja oksidativnog metabolizma i smanjene potrošnje kiseonika. Prema tome  $PvCO_2$  odražava uticaj oba faktora: i lokalni metabolizam i regionalnu perfuziju. Relativno povećanje  $PvCO_2$  u odnosu na  $PaCO_2$  može biti indikator **neefektivne tkivne perfuzije**.(61)

Vallet i saradnici dokazali su značaj perfuzije za povećanje  $Pv-aCO_2$  na animalnom modelu s izolovanim ekstremitetom gde su kontrolisali dopremanje kiseonika ( $DO_2$ ) promenom protoka ili saturacije arterijske krvi kiseonikom ( $SaO_2$ ). (64) Do povećanja vrednosti  $Pv-aCO_2$  dolazilo je

samo u uslovima “**ishemijske hipoksije**” (usled smanjenja protoka ispod kritične vrednosti – DO<sub>2</sub> crit), ali ne i u slučaju “**hipoksijske hipoksije**” (usled smanjenja SaO<sub>2</sub>). (Grafikon 1-4) (64)



Grafikon 1-4: IPv-aCO<sub>2</sub> kao funkcija DO<sub>2</sub> u uslovima “ishemijske hipoksije” (IH) i “hipoksijske hipoksije” (HH). Vallet B, Teboul JL, Cain S, Curtis S. Venous arterial CO<sub>2</sub> difference during regional ischemic or hypoxic hypoxia. *J Appl Physiol.* 2000;89(4):1317–21. Figure 6, Hindlimb ΔPCO<sub>2</sub> (outflow PCO<sub>2</sub>-inflow PCO<sub>2</sub>) as a function of limb DO<sub>2</sub> for IH and HH; p. 1321. (64) [Preuzeto uz dozvolu izdavača (copyright) “The American Physiological Society”]

Ukupna količina CO<sub>2</sub> (VCO<sub>2</sub>) stvorenog nakon smanjenja protoka ispod kritične vrednosti (DO<sub>2</sub>crit) odražavala je smanjenje aerobne produkcije i povećanje anaerobne produkcije CO<sub>2</sub>. (64) Povećanje PvCO<sub>2</sub> u ovom eksperimentu objašnjeno je se povećanjem tkivnog PCO<sub>2</sub> koji je posledica povećanja anaerobne produkcije CO<sub>2</sub> zbog tkivne dizoksije i puferovanja (od starne HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>) viška H<sup>+</sup> koji nastaje:

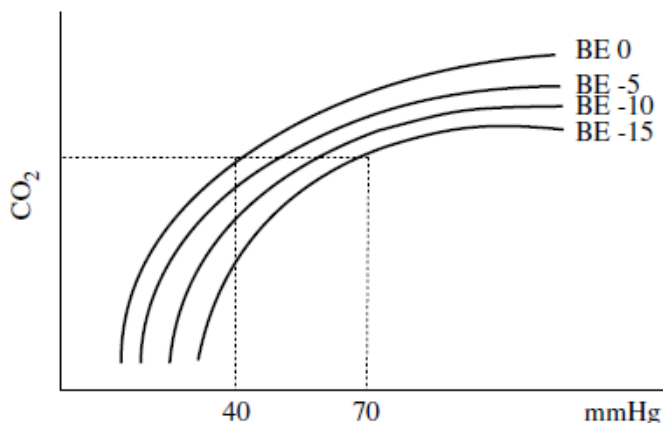
- usled povećane produkcije laktata zbog anaerobne glikolize jer piruvat prestaje da se metaboliše u Krebsovim ciklusu,
- hidrolizom ATP i ADP.

Prihvaćen je značaj Pv-aCO<sub>2</sub> kao markera tkivne hipoksije u uslovima neadekvatnog venskog protoka dok je značaj “anaerobne produkcije CO<sub>2</sub>” i dalje predmet osporavanja. Pretpostavlja se da bi CO<sub>2</sub> stvoren u perifernim tkivima lako bio transportovan u uslovima adekvatnog venskog protoka tako da do povećanja Pv-aCO<sub>2</sub> ne bi došlo. (61)

### 1.13.1.3 K faktor

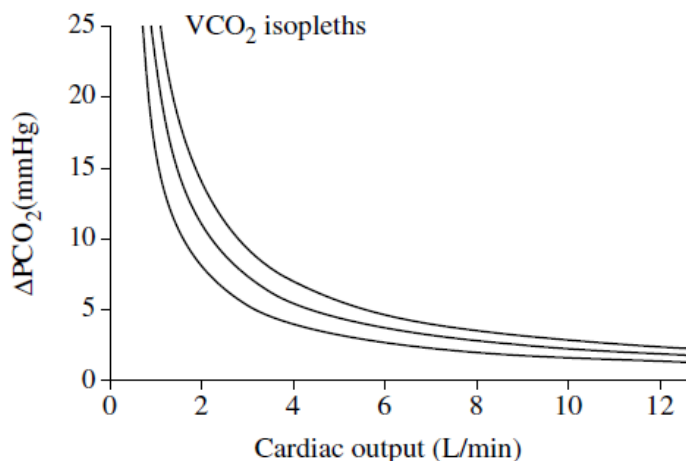
Iako se odnos  $PCO_2$  i  $CCO_2$  (tzv. kriva disocijacije) smatra konstantnim u fiziološkim uslovima, ova pretpostavka ne važi u brojnim patološkim stanjima. Na ovaj odnos utiču pH, hematokrit, temperatura,  $SaO_2$ .(Grafikon 1-5) (61)

$$k = \Delta PCO_2 / (C_v CO_2 - C_a CO_2)$$



Grafikon 1-5: Odnos sadržaja  $CO_2$  i  $PCO_2$  u uslovima metaboličke acidoze. (Lamia B, Monnet X, Teboul JL. Meaning of arterio-venous  $PCO_2$  difference in circulatory shock. *Minerva Anesthesiol.* 2006;72(6):597–604. Figure 1,  $CO_2$  pressure/ $CO_2$  content relationship and metabolic acidosis; p.598.)(61)

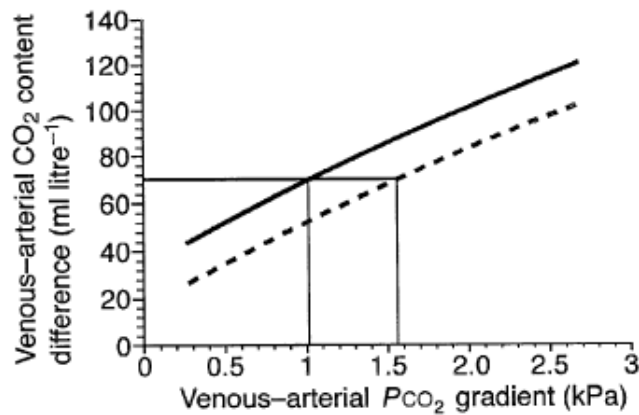
Takođe ni odnos  $P_v-aCO_2$  i minutnog volumena nije u potpunosti linearan tako da će promena minutnog volumena rezultirati većom promenom  $P_v-aCO_2$  ukoliko je minutni volumen manji (Grafikon 1-6).(61)



Grafikon 1-6: Odnos Pv-aCO<sub>2</sub> i minutnog volumena. ( $\Delta$ PCO<sub>2</sub>, venoarterijski gradijent ugljen-dioksida; VCO<sub>2</sub>, transport ugljen-dioksida) (Lamia B, Monnet X, Teboul JL. Meaning of arterio-venous PCO<sub>2</sub> difference in circulatory shock. *Minerva Anesthesiol.* 2006;72(6):597–604. Figure 2,  $\Delta$ PCO<sub>2</sub>/cardiac output relationships; p.599.) (61)

Na krivu disocijacije CO<sub>2</sub> utiče SaO<sub>2</sub> (Haldanov efekat). U uslovima smanjenje saturacije hemoglobina kiseonikom (ScvO<sub>2</sub>), smanjuje se afinitet hemoglobin za ugljen-dioksid (i vezivanje u obliku karbaminohemoglobina). S druge strane vezivanje kiseonika za hemoglobin ima tendenciju da oslobađa vezani CO<sub>2</sub>. Ovo je posledica činjenice da se vezivanjem kiseonika povećava aciditet hemoglobina što dovodi do pomeranja krive disocijacije CO<sub>2</sub> na dva načina: (1) hemoglobin većeg aciditeta ima manju tendenciju vezivanja za CO<sub>2</sub> i formiranja karbaminohemoglobina; (2) povećanjem aciditeta hemoglobin oslobađa višak protona koji se vezuje sa jonima HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> i dolazi do stvaranja H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> koja disocira na vodu u CO<sub>2</sub> koji se oslobađa na nivou alveola. (65) Krajnji efekat je da na nivou perifernih tkiva, u uslovima niže ScvO<sub>2</sub> dolazi do vezivanja veće količine CO<sub>2</sub> za hemoglobin, a na nivou alveola u uslovima više ScvO<sub>2</sub>, do oslobađanja veće količine CO<sub>2</sub>. Zbog Haldan efekta u fiziološkim uslovima se oslobađanje CO<sub>2</sub> u plućima udvostručuje, kao što se udvostručuje preuzimanje CO<sub>2</sub> u perifernim tkivima (Grafikon 1-7)(65)

Ovo može delom objasniti i postojanje manjeg Pv-aCO<sub>2</sub> u “hipoksijskoj hipoksiji” gde niža saturacija hemoglobina kiseonikom povećava količinu CO<sub>2</sub> vezanu za hemoglobin i smanjuje PvCO<sub>2</sub> za dati CvCO<sub>2</sub>. S povećanjem saturacije O<sub>2</sub> dolazi i do povećanja PvCO<sub>2</sub>.



Grafikon 1-7: Haldan efekat. Jakob SM, Kosonen P, Ruokonen E, Parviainen I, Takala J. The Haldane effect-an alternative explanation for increasing gastric mucosal PCO<sub>2</sub> gradients? (apscisa, venoarterijski gradijent ugljen-dioksida; ordinata, razlika u sadržaju CO<sub>2</sub> arterijske i venske krvi) (Br J Anaesth. 1999;83(5):740–6. Figure 1, The Haldane effect; p.741.)(66) [Preuzeto uz odobrenje (copyright) izdavača „Oxford University Press“]

Na merenju Pv-aCO<sub>2</sub> zasniva se više metoda kojima se određuje tkivni PCO<sub>2</sub> uključujući gastričnu tonometriju i sublingvalnu kapnografiju.(67)

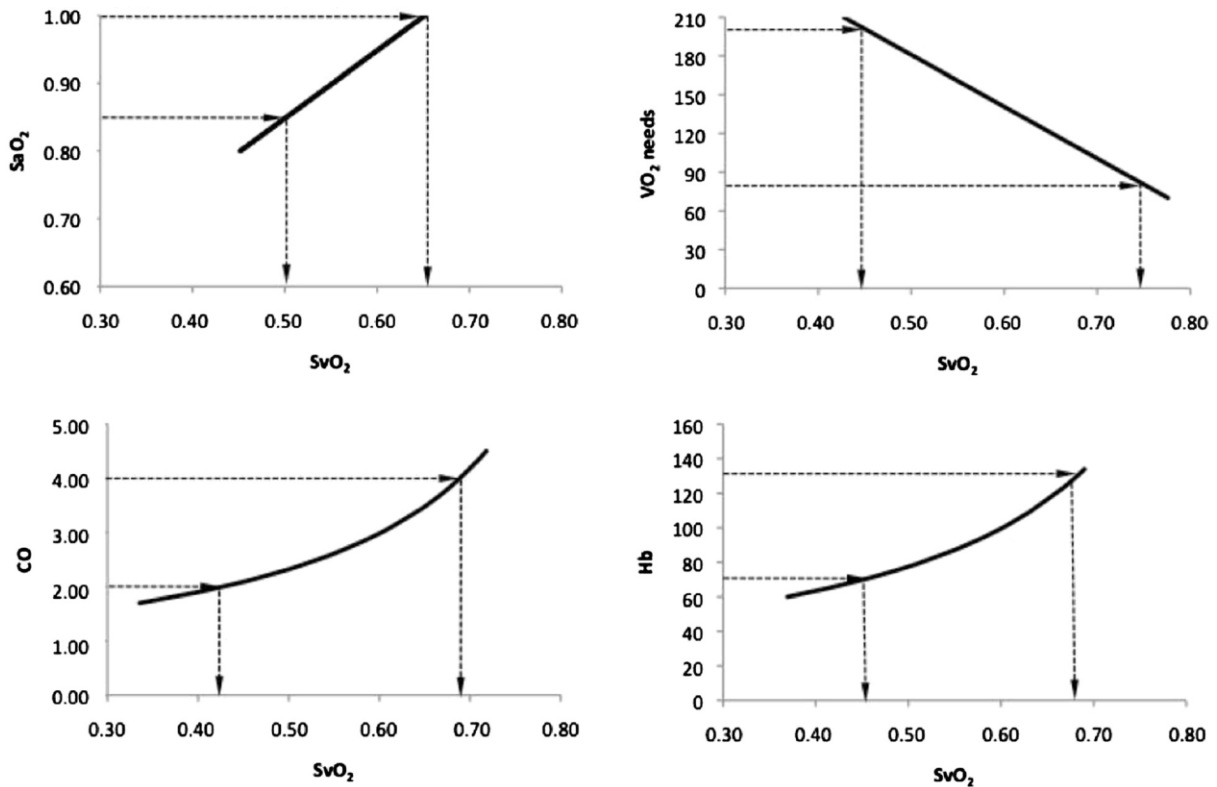
### 1.13.2 Saturacija mešane venske krvi kiseonikom (ScvO<sub>2</sub>)

Ovaj parameter je pokazatelj odnosa između potrošnje kiseonika u perifernim tkivima (VO<sub>2</sub>) i njihovog snabdevanja kiseonikom (DO<sub>2</sub>), tj. pokazatelj ekstrakcije kiseonika na periferiji (VO<sub>2</sub> = CO x Hb x 1.34 x [SaO<sub>2</sub>–ScvO<sub>2</sub>] ).(68)

Vrednost SvO<sub>2</sub> je zavisna promenljiva koja zavisi od vrednosti svojih komponenti: (Grafikon 1-8)(68)

$$ScvO_2 = SaO_2 - VO_2 / (CO \times Hb \times 1.34)$$





Grafikon 1-8: Odnos između SvO<sub>2</sub> i komponenti. (SaO<sub>2</sub>, saturacija arterijske krvi kiseonikom; SvO<sub>2</sub>, saturacija mešane venske krvi kiseonikom; CO, minutni volumen; VO<sub>2</sub> potrošnja kiseonika; Hb, hemoglobin). (Squara P. Central venous oxygenation: when physiology explains apparent discrepancies. Crit Care. 2014;18(6):579. Figure 1, Relationships between mixed venous oxygen hemoglobin saturation and its components; p.580.) (69) [Preuzeto uz odobrenje (copyright) izdavača „BioMed Central, Ltd“]

Smanjenje ScvO<sub>2</sub> ispod 70% pokazatelj je povećane ekstrakcije kiseonika na periferiji i ukazuje na neadekvatno snabdevanje (hipoperfuziju).

Postoji nekoliko ograničenja u praćenju ScvO<sub>2</sub>. Ovaj parameter odražava globalni odnos (na nivou celog organizma) DO<sub>2</sub>/VO<sub>2</sub> i normalne vrednosti ne isključuju postojanje regionalne hipoperfuzije. Pored toga očekivani pad ScvO<sub>2</sub> usled neadekvatne perfuzije može biti maskiran poremećajem ekstrakcije kiseonika na periferiji usled mitohondrijalne ili mikrocirkulatorne disfunkcije.(69) (68)

### 1.13.3 Koncentracija serumskog laktata

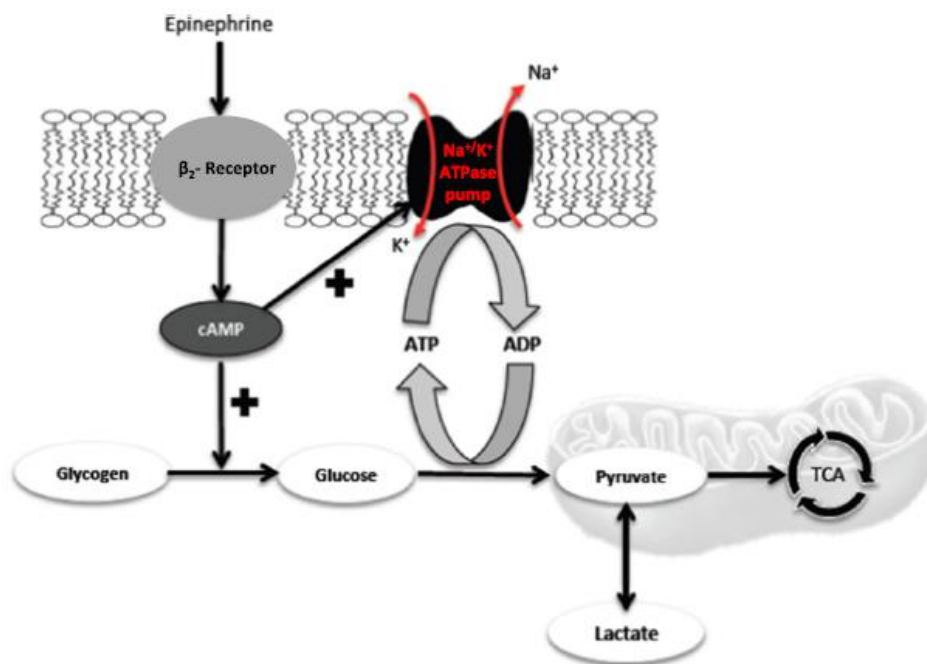
Prema klasičnom tumačenju vrednost serumskog laktata se povećava u uslovima tkivne hipoksije i  $VO_2/DO_2$  zavisnosti (tj. ispod kritične vrednosti  $VO_2$  linearno opada sa smanjenjem  $DO_2$ ). Povišene vrednosti serumskog laktata imaju prediktivni značaj za veći mortalitet kod pacijenata sa sepsom. (22).

Iako se smatra indikatorom anaerobnog metabolizma i ćelijsku disfunkciju u sepsi, hiperlaktatemija može biti posledica višestrukih faktora (2):

- neadekvatne perfuzije,
- poremećaja aerobnog metabolizma,
- ubrzane aerobne glikolize,
- smanjenog klirensa putem jetre.

Iako su vrednosti serumskog laktata inicijalno smatrane indikatorom tkivne hipoperfuzije i anaerobnog metabolizma brojne studije nisu dokazale značajnu korelaciju  $DO_2/VO_2$  i serumskog laktata, a povećane vrednosti laktata sreću se i u uslovima adekvatne perfuzije. James i saradnici su postavili hipotezu (“**metabolička teorija**”) da aerobna glikoliza može biti ubrzana usled stimulacije  $\beta_2$ -adrenergičkih receptora (termogenički efekat) posredstvom povećane produkcije cAMP i aktivacije sarkolemalne Na-K-ATP-aza pumpe. (54)(70)

U uslovima stresa usled intenzivne beta-adrenergičke stimulacije dolazi do povećanog mišićnog oslobađanja laktata koji postaje važno bioenergetsko gorivo. Perzistentna hiperlaktatemija prema tom tumačenju može ukazivati na težinu šoknog stanja/stresa a ne na poremećaj oksigenacije što podržava hipotezu da hipoperfuzija verovatno nije glavni uzrok hiperlaktatemije u šoku.(Grafikon 1-9)(71)(72) (73)



Grafikon 1-9: Ubrzana aerobna glikoliza usled stimulacije  $\beta_2$ -adrenergičkih receptora (termogenički efekat) posredstvom povećane produkcije cAMP i aktivacije sarkolemalne Na-K-ATP-aza pumpe. (cAMP, ciklični adenzin–monofosfat; ATP, adenzin-trifosfat; ADP, adenzin-disfosfat; TCA, Krebsov ciklus) (Garcia-Alvarez M, Marik P, Bellomo R. Sepsis-associated hyperlactatemia. Crit Care. 2014;18(5):503. Figure 3, Epinephrine-increased glycogenolysis is coupled to  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase pump). (74) (Preuzeto uz odobrenje autora)

Jetra je primarni organ odgovoran za klirens laktata koji se u hepatocitima metaboliše ili oskidacijom ili se koristi kao supstrat za glukoneogenezu (Cori-ev ciklus). U normalnim uslovima postoji velika metabolička rezerva za metabolizam laktata (kompletna količina laktata se metaboliše za 3-4 min) kojom je moguće kompenzovati umerenu redukciju hepatičkog protoka u sepsi.(74) Iako je uloga smanjenog hepatičkog klirensa potcenjena i smatrana značajnom samo kod pacijenata sa ishemijom jetre i cirozom, Tapia i saradnici su pokazali na animalnom modelu u ranoj fazi septičnog šoka da je hepatički klirens laktata u sepsi gotovo zanemariv i da nije udružen s hipoperfuzijom i prisustvom biohemijskih znakova disfunkcije.(75) I pored ograničenja studije, ovi rezultati ukazuju na potencijalnu objašnjenje hiperlaktatemije u sepsi: jetre nije sposobna da metaboliše povećano opterećenje laktatom u ranoj fazi sepse.

#### 1.13.4 Mikrovideoskopske tehnike

Mikrovideoskopskim tehnikama („*orthogonal polarisation spectral imaging*“ i „*sidestream dark field imaging*“) direktno se vizualizuje mikrovaskularna mrežu pokrivena tankim epitelom, kao što je sublingvalna cirkulacija. Analiziraju se tri različite karakteristike koje opisuju konvektivni i difuzioni mehanizam transporta O<sub>2</sub> (54):

- gustina funkcionalnih kapilara („*perfused capillary density*“),
- perfuzija - indeks mikrovaskularnog protoka,
- indeks heterogenosti protoka.

U studiji Ince i saradnici nije nađena korelacija između mikrocirkulatornih parametara i srednjeg arterijskog pritiska ili srčanog indeksa kod pacijenata sa sepsom, a pacijenti koji su umrli imali su nižu gustinu funkcionalnih kapilara, niži indeks mikrovaskularnog protoka uz povećan indeks heterogenosti protoka u poređenju s preživelim . (76)

I drugim studijama Ince i saradnici potvrdili su gotovo kompletnu disocija parametara mikrocirkulatornog protoka i globalnih hemodinamskih parametara, a povećanje srednjeg arterijskog pritiska imalo je promenljiv efekat na sublingvalnu cirkulaciju koji je zavisio od bazalnih uslova.(77)

#### 1.14 Principi lečenja šoka

Iako je kontrola infekcije preduslov svih ostalih mera, savremeno lečenje sepse usmereno je predominantno na odgovor domaćina a ne na uzročnika. Pokušaji smanjenja mortaliteta u sepsi modulacijom imunog odgovora nisu dali očekivane rezultate, pretežno usled nedovoljnog razumevanja kompleksnih mehanizama koji regulišu nativni imuni odgovor i inflamatornu kaskadu.(9)

### 1.14.1 Nadoknada volumena

Sepsa se klinički često manifestuje hipotenzijom i znacima tkivne hipoperfuzije. S obzirom da tkivna hipoperfuzija prethodi razvoju MODS-a, cilj rane ciljane terapije je pravovremeno uspostavljanje tkivne perfuziju. Prioritet u lečenju pacijenata sa sepsom je agresivna nadoknada volumena s obzirom da primena vazopresora kod hipovolumnih pacijenata može dodatno smanjiti protok i pogoršati tkivnu hipoperfuziju. (6)(78)

Za razliku od negativnih studija ciljane terapije u sepsi, koje su predviđale dostizanje ciljnih globalnih hemodinamskih parametara unutar 5 dana, Rivers i saradnici su pokazali da mere rane ciljane terapije, unutar 6 sati od početka lečenja, poboljšavaju preživljavanje pacijenata sa sepsom.(79)(80)(81) Rezultati ove studije čine osnov aktuelnih preporuka za lečenje sepse (81)(82)

Progresija kritične bolesti događa se unutar nekoliko kritičnih sati kada rano prepoznavanje i lečenje imaju najveći efekat u odnosu na ishod. Ovaj “zlatni sat” može proći u prijemnoj ambulanti, na bolničkom odeljenju ili u intenzivnoj jedinici, a agresivne mere primenjene u najranijoj fazi septičnog šoka imaće značajan uticaj na kratkoročni i dugoročni ishod.(81) Rana agresivna nadoknada volumena postala je standard u lečenju sepse što je i prepoznato poslednjom revizijom “*Sepsis Surviving Campaign*” preporuka. (83)(84)(85)

#### 1.14.1.1 Faze volumne nadoknade

Terapijski ciljevi i potrebe za funkcionalnim monitoringom razlikuju se u pojedinim fazama šoka.

U prvoj fazi (**životno spasavajuća faza**), čije se trajanje meri minutima, cilj terapije je postizanje i održavanje arterijskog protoka i minutnog volumena neophodnog za preživljavanje uz minimalni monitoring, koji se najčešće svodi na arterijski i centralni venski kateter. Pored volumne nadoknade, u ovoj fazi se sprovode procedure neophodne za lečenje primarnog uzroka (hirurška intervencija, perikardiocenteza i sl.).

U drugoj fazi (**faza optimizacije**) cilj je povećati (optimalizovati) dopremanje kiseonika. U ovom kratkom vremenskom prozoru čije se trajanje meri satima, adekvatna rana ciljane terapija smanjuje inflamaciju, mitohondrijalnu disfunkciju i aktivaciju pro-apoptičkog metaboličkog

puta (aktivaciju kaspaze). U vođenju terapije najčešće se koristi serumska vrednost laktata i ScvO<sub>2</sub>, a potrebno je razmotriti i primenu neke od metoda za monitoring minutnog volumena.

U trećoj fazi (**faza stabilizacije**) koja traje danima nakon inicijalnih mera lečenja cilj je prevenirati organsku disfunkciju, čak i nakon postizanja hemodinamske stabilnosti. Potporne mere postaju značajnije s obzirom da dopremanje kiseonika nije više primarni problem.

U četvrtoj fazi (**faza tzv. „de-resuscitacije“**) koja se meri danima i nedeljama, cilj je ukidanje vazoaktivne terapije i postizanje negativnog bilansa tečnosti, spontano ili primenom diuretika ili ultrafiltracije.(86)

Pacijenti kojima je neophodna primena nadoknada volumena na prijemu u intenzivnu jedinicu najčešće se nalaze u prvoj, spasavajućoj fazi, međutim neki pacijenti se na prijemu nalaze u fazi optimizacije ili stabilizacije. Najvažniji aspekt ovog koncepta je individualna procena potrebe za nadoknadom tečnosti, pravovremena volumna nadoknada i česte procene odgovora na terapiju i aktuelnih potreba.

### 1.14.2 Vazokonstriktori i inotropi

Patogeneza sepse podrazumeva kompleksnu interakciju periferne vazodilatacije, apsolutne i relativne hipovolemije i direktne depresije miokarda. Za održanje vitalnih funkcija uz nadoknadu volumena u uslovima septičnog šoka neophodna je primena vazopresora. Ispod određene vrednosti srednjeg arterijskog pritiska gubi se autoregulacija vaskularnog protoka i perfuzija linearno zavisi od perfuzionog pritiska. Prema preporukama „*Surviving Sepsis Campaign*“ ciljna vrednost srednjeg arterijskog pritiska je  $\geq 65$  mmHg. (82)

U uslovima kontinuirane debate oko izbora optimalnog vazopresora u septičnom šoku treba imati u vidu da svaki kateholaminski agens ima različit, receptorima posredovan efekat i da različiti klinički scenariji mogu zahtevati primenu različitih vazopresora.(11) Kao vazopresor prvog izbora u sepsi preporučuje se norepinefrin. Primena adrenalina (uz ili umesto norepinefrina) preporučuje se kada norepinefrin nije dovoljan za održavanje adekvatnog protoska. Vazopresin (u dozi do 0.03 U/min) se može dodati s ciljem smanjenja doze norepinefrina u uslovima njegove primene u visokim dozama.(82)(87)

Ukoliko i pored adekvatne nadoknade volumena i dostizanja ciljnih vrednosti srednjeg arterijskog pritiska postoje znaci tkivne hipoperfuzije indikovana je primena inotropa.

Preporučena je primena dobutamina u dozi do 20 mcg/kg/min. Ne preporučuje se primena strategije povećanja minutnog volumena do tzv “supranormalnih vrednosti”.(82)(79)

#### **1.14.2.1 Uticaj vazoaktivnih lekova na mikrocirkulatorni protok i tkivnu oksigenaciju**

Primena vazoaktivne terapije ima za krajnji cilj ne da poboljša parametre sistemske hemodinamike već da normalizuje poremećaje tkivne perfuzije i oksigenaciju. Mikrocirkulacija (krvni sudovi dijametra < 100 µm) je primarno mesto razmene O<sub>2</sub> između krvi i perifernih tkiva, a mikrocirkulatorna homeostaza je duboko poremećena u sepsi. (58)

Prilikom procene adekvatnosti tkivne perfuzije i u vođenju terapiji intenzivisti se oslanjaju na surogat-hemodinamske parameter merene “ushodno” (arterijski pritisak, minutni volumen) ili “nishodno” (npr. ScvO<sub>2</sub>) od mikrocirkulacije.(56)

#### **1.14.2.2 Sepsa kao bolest mikrocirkulacije**

Sepsa i septični šok udruženi su s razvojem progresivne multiorganske disfunkcije i visokim mortalitetom (20-30%) čak i nakon optimizacije globalnih (“makrocirkulatornih”) hemodinamskih parametara.(58) Prema tome, ograničavanje rane ciljane terapije samo na parametre makrocirkulatorne perfuzije (tj pritisci punjenja, srednji arterijski pritisak, minutni volumen, ScvO<sub>2</sub>) kod mnogih pacijenata neće biti dovoljno za optimizaciju tkivne perfuzije, a povećanje dopremanja O<sub>2</sub> (DO<sub>2</sub>) često neće biti praćeno povećanjem potrošnje O<sub>2</sub> (VO<sub>2</sub>) (57)

Rezultati nedavnih studija utvrdili su dve činjenice: (1) nezavisno ponašanje mikrocirkulacije u odnosu na sistemske hemodinamske parameter unutar granica minimalnog perfuzionog pritiska; (2) da je perzistiranje mikrocirkulatornih poremećaja udruženo s morbiditetom i mortalitetom nezavisno od optimizacije globalnih hemodinamski parametara.(57)(58)

Najveći pad perfuzionog pritiska dešava se na nivou arteriola (rezistentni krvni sudovi) i srednji kapilarni pritisak više odgovara venskom nego arterijskom pritisku koji je važan za održavanje bilansa tečnosti.(56)

Dubin i saradnici. su na animalnom modelu pokazali da dodatno povećanje arterijskog pritiska u uslovima očuvanog minimalnog sistemskog perfuzionog pritiska ne dovodi automatski do

povećanja mikrocirkulatornog protoka u septičnom šoku. (77) Primena adrenalina, na primer, može biti udružena s hiperlaktatemijom zbog termogeničkog efekta, ali i usled pogoršanja tkivne perfuzije. U poređenju adrenalina s kombinacijom noradrenalin/ dobutamin, primena adrenalina bila je udružena s nižim intestinalnim pH. Takođe, u animalnim eksperimentima mikrocirkulatorni protok bio je značajno smanjen nakon korekcije hipotenzije fenilefrinom.(56)

De Backer i saradnici pokazali su da dobutamin poboljšava parametre mikroperfuzije merene sublingvalnom OPS (“*orthogonal polarisation spectral imaging*“), ali Hernandez i saradnici ne potvrđuju ove rezultate i smatraju da nema dovoljno dokaza da bi se primena dobutamina mogla preporučiti za korekciju mikrovaskularnih poremećaja u sepsi.(88)(89)

Iako je bilo pokušaja eksperimentalne primene , još uvek nije jasno mesto primene vazodilatatora s ciljem angažovanja (“*recruitmenta*”) “slabih mikrovaskularnih jedinica” u septičnom šoku.(56)

## **1.15 Kontrola infekcije**

Iako je agresivna volumna resuscitacija i hemodinamska optimizacija prvi prioritet, kontrolu izvora infekcije treba postići i antibiotsku terapiju započeti što je pre moguće. Prema preporukama “*Surviving Sepsis Campaign*” antimikrobnu terapiju treba započeti unutar prvog sata nakon prezentacije.(82) Ove preporuke se oslanjaju na rezultate velike retrospektivne studije kojima Kumar i saradnici ukazuju na povećanje mortaliteta sa svakim satom zakašnjenja u otpočinjanju terapije kod pacijenata sa septičnim šokom.(90)

Puskarich i saradnici u prospektivnoj studiji međutim ne ukazuju na povezanost između mortaliteta i vremena od momenta prezentacije do uvođenja terapije kod pacijenata sa septičnim šokom, ali pokazuju da je mortalitet veći kod pacijenata kod kojih su antibiotici uvedeni kasnije do momenta prepoznavanja septičnog šoka, ali ne i nakon momenta prepoznavanja šoka.(91)



## 1.16 Terapijski ciljevi

S obzirom na dokaze da rana usmerena terapija u sepsi poboljšava ishod, potrebno je definisati optimalne terapijske ciljeve. Prema aktuelnim preporukama ranom ciljanom terapijom treba postići normalizaciju vrednosti fizioloških parametara (serumski laktat, ScvO<sub>2</sub>) putem optimizacije protoka (DO<sub>2</sub>).<sup>(82)</sup> Kao potencijalni komplementarni ciljevi navode se parametri periferne perfuzije, Pv-aCO<sub>2</sub> s obzirom da se dovode u vezu s poremećajima mikrocirkulacije koji su takođe povezani s morbiditetom i mortalitetom. <sup>(92)(93)</sup>

Pored terapijskih ciljeva vezanih za započinjanje i vođenje terapije, sve važniji postaju i parametri koji bi mogli ukazivati da mere ciljane terapije treba prekinuti s obzirom na dokazane rizike prekomerne terapije nesvrshodnom eskalacijom DO<sub>2</sub>. <sup>(93)</sup>

### 1.16.1 Laktat

Trend smanjenja nivoa serumskog laktata može ukazivati na rezoluciju globalne tkivne hipoksije i udružen je sa smanjenjem mortaliteta. Rezultati istraživanja su oprečni. Jones i saradnici Su u studiji koja je obuhvatila 300 pacijenata (80% sa septičnim šokom) pokazali da dodatna normalizacija “klirensa laktata” (smanjenje za 10% u periodu od najmanje 2 sata, a unutar prvih 6 sati) uz normalizaciju ScvO<sub>2</sub> nije dovela do dodatnog smanjenja mortaliteta. <sup>(94)</sup> Jansen i saradnici su međutim pokazali da laktatom vođena ciljana terapija usmerena na smanjenje nivoa laktata za 20% svaka 2 sata unutar prvih 8 sati dovodi do smanjenja mortaliteta.<sup>(52)</sup> I pored rezultata ove studije ne postoje jasni dokazi da laktatom vođena ciljana terapija ima prednosti u odnosu na terapiju vođenu drugim parametrima (ScvO<sub>2</sub>) <sup>(95)</sup>.

S obzirom da hiperlaktatemija može biti i odraz procesa koji nisu povezani s perfuzijom (termogenički efekat kateholamina, hepatski klirens laktata), vrednost laktata može biti samo indikator težine šoka koji nije u direktnoj vezi s tkivnom oksigenacijom (perfuzijom). Imajući ovo u vidu insistiranje na normalizaciji laktata volumnom nadoknadom i primenom inotropa u uslovima kada nema drugih znakova hipoperfuzije može izložiti pacijenta riziku prekomernog lečenja bez jasne koristi.<sup>(71)</sup>

Monet i saradnici su pokazali da u ranoj fazi lečenja pacijenata u septičnom šoku kombinacija nivoa laktata sa procenom odnosa razlike u sadržaju ugljen-dioksida venske i arterijske krvi i

razlike u sadržaju kiseonika arterijske i venske krvi (Cv-aCO<sub>2</sub>/ Da-vO<sub>2</sub>) analogno respiratornom koeficijentu, može pomoći u identifikaciji grupe pacijenata koja je u većem riziku.(96)

### **1.16.2 Saturacija mešane venske krvi kiseonikom (ScvO<sub>2</sub>)**

Rana optimizacija protoka na osnovu vrednosti ScvO<sub>2</sub> i globalnih hemodinamskih parametara poboljšava ishod lečenja pacijenata sa sepsom i septičnim šokom što podržava hipotezu da poremećaj tkivne perfuzije zavisi od protoka barem tokom najranije faze šoka.(97)

Preporuke „*Surviving Sepsis Campaign*“ baziraju se na rezultatima studije Riversa i saradnika koja je pokazala da je rana usmerena terapija s ciljem dostizanja ScvO<sub>2</sub> iznad 70% unutar prvih 6 sati udružena sa smanjenjem mortaliteta. (81) (82)(94) Tri nedavne multicentrične studije (ProCESS, PROWESS, ARISE) nisu potvrdile slične rezultate i pacijenti u ispitivanoj i kontrolnoj grupi imali su sličan ishod. Pacijenti u ovim studijama imali su niži mortalitet i više početne vrednosti ScvO<sub>2</sub> u poređenju s pacijentima iz studije Riversa i saradnika (71% ProCESS u poređenju s 49% u studiji Riversa i saradnika), a do momenta randomizacije pacijenti i u ispitivanoj i u kontrolnoj grupi već su dobili prosečno 2000 ml kristaloidnih ili koloidnih rastvora. (85)(52)

Visok ScvO<sub>2</sub> u uslovima hiperlaktatemije, što se često sreće u svakodnevnoj praksi, ima ograničenu primenu s obzirom da “normalne” ili visoke vrednosti ScvO<sub>2</sub> ne znače i adekvatnu perfuziju.(52)(68) Nastao usled smanjene ekstrakcije kiseonika zbog poremećaja mikrocirkulacije i/ili mitohondrijalnog oštećenja, visok ScvO<sub>2</sub> može maskirati postojanje neadekvatnog protoka i ne može biti dovoljan parameter u vođenju terapije.(98)

### **1.16.3 Veno-arterijski gradijent ugljen dikosida**

Nedavne studije su pokazale da velik Pv-aCO<sub>2</sub> može identifikovati postojanje perzistentne tkivne hipoperfuzije kod pacijenata sa naizgled optimizovanim protokom nakon inicijalnih mera lečenja. Jednostavnost ovog parametra čini ga atraktivnim alternativnim terapijskim ciljem.(98)

Vallee i saradnici su pokazali da je Pv-aCO<sub>2</sub> koristan pokazatelj tkivne perfuzije i neadekvatnosti rane ciljane terapije kod pacijenata koji su dostigli ciljani ScvO<sub>2</sub> preko 70%.(98) Pacijenti sa Pv-aCO<sub>2</sub> ≥ 6 mmHg imali su niži minutni volumen (srčani index), veći “klirens”

laktata i manje smanjenje SOFA skora unutar prvih 24 sata u poređenju s pacijentima koji su imali  $Pv-aCO_2 < 6$  mmHg.

Međutim  $Pv-aCO_2$  je fiziološki kompleksan parameter s obzirom da odnos sadržaja  $CO_2$  ( $CCO_2$ ) i parcijalnog pritiska  $CO_2$  ( $PCO_2$ ) nije linearan i da se menja u zavisnosti od  $ScvO_2$  (Haldan efekat), pH, hematokrita, temperature.(65) Kliničku interpretaciju otežava činjenica da do povećanja  $Pv-aCO_2$  može doći kako u anaerobnim, tako i u aerobnim uslovima i promene  $Pv-aCO_2$  treba posmatrati u odnosu na promene  $O_2$ . (96)

Mekontso-Dessap je pratio odnos između  $Pv-aCO_2$  i razlike u sadržaju kiseonika arterijske i venske krvi ( $Pv-aCO_2/Da-vO_2$  kao surogat  $VCO_2/VO_2$  odnosa tj **respiratornog koeficijenta**). (62) Postavljena je hipoteza da ovaj parameter može identifikovati pacijente se rizikom od anaerobnog metabolizma, s obzirom da produkcija  $CO_2$  ( $VCO_2$ ) odgovara potrošnji  $O_2$  ( $VO_2$ ). Pokazano je da je ovaj parameter bio u boljoj korelaciji s nivoom laktata u poređenju s  $Pv-aCO_2$ ,  $ScvO_2$  i  $Da-vO_2$ .

Ospina-Tascón i saradnici su posmatrali da li je dinamika promene  $Pv-aCO_2$  tokom prvih 6 sati od početka lečenja povezana s razvojem teže multiorganske disfunkcije i lošijim ishodom u populaciji pacijenata sa septičnim šokom koji su vođeni na osnovu uobičajenih globalnih hemodinamskih parametara.(97) Perzistentno visok  $Pv-aCO_2$  bio je udružen sa težom organskom disfunkcijom i većim 28-dnevnim mortalitetom. Takođe minutni volumen nije bio u dobroj korelaciji sa  $Pv-aCO_2$  u bilo kojem vremenu u toku rane ciljane terapije. Ovo podržava teoriju o nezavisnosti  $Pv-aCO_2$  od parametara “makrovaskularnog” protoka, a autori postavljaju hipotezu da u sepsi na dinamiku  $Pv-aCO_2$ , među ostalim faktorima, mogu uticati i parametri mikrovaskularnog protoka. U prilog ove hipoteze govore rezultati nedavnih ispitivanja De Backera i saradnika kojima je potvrđena dobra korelacija između direktno merenih parametara mikrocirkulacije (“*sidestream dark field imaging*“). Dobra korelacija postojala je i nakon korekcije za Haldan efekat.(59).

U svim ovim studijama  $Pv-aCO_2$  nije korišten kao terapijski cilj nego su njegove vrednosti samo praćenje tokom resuscitacije koja je vođena prema standardnim kiseoničnim parametrima. Dodatne studije su neophodne kako bi se odredio značaj  $Pv-aCO_2$  kao ciljnog parametra u vođenju rane ciljane terapije.

#### **1.16.4 Mikrovideoskopske tehnike**

Znaci tkivne hipoperfuzije često ostaju prisutni kod pacijenata sa sepsom uprkos „normalizaciji“ globalnih hemodinamskih parametara. Sakr i saradnici su praćenjem parametara mikrocirkulacije kod 49 pacijenata sa sepsom uočili rano poboljšanje ovih parametara kod preživelih pacijenata u poređenju s pacijentima koji su umrli.(99) Ovo poboljšanje nije bilo u korelaciji s globalnim hemodinamskim parametrima.

Poboljšanje parametara mikrocirkulacije može biti važan terapijski cilj u lečenju pacijenata sa septičnim šokom s obzirom da je izostanak njihovog poboljšanja rano nakon početka lečenja udružen s razvojem multiorganske disfunkcije i lošijim ishodom (58)(77) Očekuje se da će se s razvojem tehnologije monitoring pacijenata sa sepsom usmeriti ka kontinuiranom praćenju tkivne perfuzije. S obzirom da trenutno raspoložive tehnike nisu dokazane, njihova se rutinska klinička primena u vođenju ciljane terapije zasad ne preporučuju. Neophodne su dodatne studije koje će proceniti da li korekcija parametara periferne perfuzije može poboljšati ishod lečenja pacijenata sa sepsom i septičnim šokom (52)(100)(101)

## 2 Ciljevi istraživanja i radna hipoteza

### 2.1 Ciljevi istraživanja

- Utvrditi povezanost trenda vrednosti venoarterijskog gradijenta ugljen-dioksida unutar prvih 6 sati od početka rane ciljane terapije sa trendom promene SOFA („*Sequential Organ Failure Assesment*“) skora unutar prvih 48 sati kod pacijenata sa sepsom;
- Utvrditi značaj venoarterijskog gradijenta ugljen-dioksida nakon 6 sati od početka rane ciljane terapije kao nezavisnog prediktora dužine boravka i smrtnog ishoda u intenzivnoj jedinici kod pacijenata sa sepsom;
- Utvrditi povezanost između vrednosti venoarterijskog gradijenta ugljen-dioksida i vrednosti laktata i mešane venske saturacije kiseonika unutar prvih 12 sati od početka lečenja pacijenata sa sepsom.

### 2.2 Hipoteze istraživanja

- postoji pozitivna korelacija trenda vrednosti venoarterijskog gradijenta ugljen-dioksida unutar prvih 6 sati od početka rane ciljane terapije sa trendom promene SOFA skora unutar prvih 48 sati kod pacijenata sa sepsom;
- venoarterijski gradijent ugljen-dioksida nakon 6 sati od početka rane ciljane terapije ima prognostički značaj kao nezavisni prediktor dužine boravka i smrtnog ishoda u intenzivnoj jedinici kod pacijenata sa sepsom;
- postoji korelacija venoarterijskog gradijenta ugljen-dioksida sa vrednošću laktata (pozitivna korelacija) i i mešane venske saturacije kiseonika (negativna korelacija) unutar prvih 12 sati od početka rane ciljane terapije.

## 3 Materijal i metode

### 3.1 Formiranje uzorka

Prospektivnom opservacionom studijom obuhvaćeno je 150 pacijenata lečenih u intenzivnoj jedinici tercijarnog nivoa koji su na prijemu ispunjavali kriterijume za tešku sepsu prema konsenzusu iz 2001.godine.(5) Pošto se radi o opservacionoj kliničkoj studiji, dizajn studije bio je neeksperimentalan i nije bilo predviđeno postojanje kontrolne grupe. Poštujući principe Helsinške deklaracije podaci iz istorija bolesti su prikupljeni prospektivno i analizirani retrospektivno.

### 3.2 Uključujući i isključujući kriterijumi

Kriterijumi za uključivanje u studiju:

- ispunjeni kriterijumi za tešku sepsu prema konsenzusu iz 2001. godine:(5)
  - potvrđeno ili visoko suspektno postojanje izvora infekcije
  - dva ili više SIRS kriterijuma:
    - temperatura veća od 38 °C (hipertermija) ili manja od 36 °C (hipotermija);
    - srčana frekvenca veća od 90/min (puls > 90 udara/min ili > 2 SD iznad normalnog pulsa za dob);
    - ubrzana respiratorna frekvenca (> 20 udaha/minut ili arterijski pCO<sub>2</sub> < 4,2 kPa);
    - leukocitoza (broj leukocita > 12.000 mm<sup>3</sup>) ili leukopenija (broj leukocita < 4.000 mm<sup>3</sup>) ili > 10% nezrelih formi.
  - najmanje jedan od kriterijuma organske difunkcije
    - sistolni arterijski pritisak <90 mmHg ili srednji arterijski pritisak <65 mmHg ili smanjenje sistolnog arterijskog pritiska >40 mmHg od početne;

- $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ , bilateralni infiltrat na radiogramu grudnog koša uz potrebu za uvođenjem ili povećanjem protoka  $\text{O}_2$  da bi se održao  $\text{SaO}_2 > 90\%$ ;
  - kreatinin  $> 176.8 \text{ mmol/l}$  ili satna diureza  $< 0.5 \text{ ml/kg/h}$  tokom više od 2h;
  - bilirubin  $> 34.2 \text{ mmol/l}$ ;
  - broj trombocita  $< 100,000/\mu\text{l}$ ;
  - koagulopatija ( $\text{INR} > 1.5$  ili  $\text{aPTT} > 60 \text{ sec}$ );
  - laktat  $> 2 \text{ mmol/l}$ .
- starost  $> 18$  godina

Isključujući kriterijumi:

- trudnoća i dojenje,
- odsustvo kriterijuma za tešku sepsu,
- hemoragijski šok, opstruktivni šok,
- akutni kardiogeni plućni edem,
- akutni infarkt miokarda,
- planirana urgentna hirurška intervencija unutar 6 sati,
- kontraindikacija za plasiranje centralnog venskog katetera punkcijom v.jugularis internaie ili v.subclaviae,
- započinjanje mera rane ciljane terapije u drugoj ustanovi.

### 3.3 Protokol ispitivanja

Ukoliko je pacijent ispunio kriterijume za tešku sepsu prema konsenzusu iz 2001.godine, primenjivane su mere prema preporukama „Surviving Sepsis Campaign“. (5)(82). Sva merenja koja su vršena, rutinski se izvode kod pacijenata sa sepsom.

Pri prijemu praćeni su sledeći podaci:

- datum prijema,
- demografski podaci: starost, pol,

- način prijema (iz prijemne ambulante, sa odeljenja, iz poluintenzivne jedinice, iz druge ustanove),
- trajanje hospitalizacije pre prijema u Jedinicu intenzivnog lečenja (sati),
- dijagnoza na prijemu,
- težina stanja na prijemu;
  - teška sepsa, ukoliko je bio ispunjen bar jedan kriterijum organske disfunkcije;
  - multiorganska disfunkcija, ukoliko su bila ispunjena najmanje dva kriterijuma organske disfunkcije;
  - septični šok, definisan srednjim arterijskim pritiskom < 65 mmHg ili potrebom za primenom vazopresora u trajanju najmanje 4 sata;
- komorbiditeti: Charlsonov indeks komorbiditeta;
- srčani i/ili respiratorni zastoj unazad 24-časa pre prijema u Jedinicu intenzivnog lečenja.

Za izračunavanje APACHE II i SOFA skora praćeni su:

- vitalni parametri: arterijski pritisak (sistolni, dijastolni, srednji), srčana frekvenca, respiratorna frekvenca, saturacija kiseonika, telesna temperatura, diureza.
- laboratorijski parametari: natrijum, kalijum, serumski bikarbonat, urea, kreatinin, albumin, bilirubin, glukoza, hematokrit, hemoglobin, broj leukocita, trombocita
- gasne analize: PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>, pH, bazni eksces, procenat kiseonika u udahnutom vazduhu (FiO<sub>2</sub>)
- neurološki status: Glazgovska skala kome

Nakon prijema i plasiranja centralnog venskog katetera (vreme T<sub>0</sub>) praćeni su:

- vrednosti laktata u serumu, ScvO<sub>2</sub> i Pv-aCO<sub>2</sub>,
- SOFA skor.

Nakon 6 časova od T<sub>0</sub> (vreme T<sub>6</sub>) praćeni su:

- vrednosti laktata u serumu, ScvO<sub>2</sub> i Pv-aCO<sub>2</sub>.



Nakon 12 časova od T0 (vreme T12) praćeni su:

- vrednosti laktata u serumu, ScvO<sub>2</sub> i Pv-aCO<sub>2</sub>.

Nakon 24 časa od T0 praćeni su (vreme T24):

- SOFA, APACHE II.

Nakon 48 časova praćeni su (vreme T48):

- SOFA skor.

Pri otpustu praćeni su:

- trajanje i ishod boravka u intenzivnoj jedinici,
- ishod hospitalizacije,
- otpusna dijagnoza.

Primarni ishod koji se analizirao bila je promena vrednosti SOFA skora između T0 i T48. Sekundarni ishodi bili su: 28-dnevni mortalitet, trajanje i ishod boravka u intenzivnoj jedinici, ishod hospitalizacije.

Istraživanje je sprovedeno u Odeljenju za intenzivnu negu i terapiju Klinike za urgentnu pulmologiju Instituta za plućne bolesti Vojvodine u Sremskoj Kamenici.

### **3.4 Standardna terapija**

Svi pacijenti uključeni su u studiju na osnovu procene člana tima lekara Odeljenja za intenzivnu negu i intoksikacije, Klinike za urgentnu pulmologiju Instituta za plućne bolesti Vojvodine, s obzirom na postojanje dijagnostičkih kriterijuma za sepsu. Svakom pacijentu plasiran je centralni venski kateter punkcijom v.jugularis int. ili v.subclaviae i radiogramom grudnog koša potvrđena pozicija centralnog venskog katetera u gornjoj šupljoj veni. Rana ciljana terapija vođena je prema preporukama “*Sepsis Surviving Campaign*” s terapijskim ciljevima koje je potrebno postići unutar prvih 6 sati: (82)

- (a) srednji arterijski pritisak (MAP)  $\geq$  65 mmHg;

- (b) diureza  $\geq 0.5$  ml/kg/h;
- (c) normalizacija serumskog laktata ( $<2$  mmol/l);
- (d) ScvO<sub>2</sub>  $\geq 70\%$ .

Nadoknada volumena rastvorima kristaloida i koloida, primena vazopresora i inotropa, vođeni su prema proceni člana tima na osnovu raspoloživih kliničkih, hemodinamskih i ehokardiografskih parametara. Mere rane ciljane terapije nisu bile definisane protokolom. U slučaju hipotenzije refrakterne na nadoknadu volumena, u terapiju su uključivani vazopresori (noradrenalin) s ciljem održavanja srednjeg arterijskog pritiska iznad 65 mmHg. Primena inotropa indikovana je kod pacijenata sa kliničkim i laboratorijskim pokazateljima tkivne hipoperfuzije (oligurija, povišene vrednost serumskog laktata, snižen ScvO<sub>2</sub>) koji su perzistirali i nakon nadoknade volumena i primene vazopresora. Mehanička ventilacija primenjivana je prema protektivnoj strategiji (disajni volumen limitiran na 6-8 ml kg idealne telesne težine). Ostale potporne mere (kontrola glikemije, primena niskih doza kortikosteroida, profilaksa gastrointestinalnog krvarenja i duboke venske tromboze) primenjivane su prema preporukama “Sepsis Surviving Campaign”.

### 3.5 Tehnika ispitivanja i interpretacija nalaza

Vreme T0 odgovaralo je vremenu plasiranja centralnog venskog katetera. Gasne analize parova uzoraka arterijske i mešane venske krvi u vremenu T0, T6 i T12 vršene su na istom uređaju (Siemens Rapid Point 500 ili Roche OMNI C) u okviru Centra za patofiziologiju disanja Instituta za plućne bolesni Vojvodine.

Venoarterijski gradijent PCO<sub>2</sub> (Pv-aCO<sub>2</sub>) bio je definisan razlikom parcijalnog pritiska CO<sub>2</sub> u mešanoj venskoj i arterijskoj krvi. Na osnovu podataka iz literature gradijent Pv-aCO<sub>2</sub>  $\geq 0.8$  kPa se smatrao visokim. (60)

Sadržaj CO<sub>2</sub> (CCO<sub>2</sub>) u venskoj i arterijskoj krvi računat je prema Douglasovoj formuli (102):

$$CCO_2 = CCO_2 \text{ u plazmi} \times [1 - [0.0289 \times [Hb]] / [3.35 - 0.456 \times SpO_2]] \times [8.142 - pH]$$

Gde je CCO<sub>2</sub> u plazmi = 2.226 x S x PCO<sub>2</sub> x (1 + 10<sup>pH-pK'</sup>)

Koeficijenti S (solubilnost CO<sub>2</sub> u plazmi) i pK' (aktuelni pK) zavise od temperature (izraženo u °C) i računati su prema formulama:

$$S=(0.0307+ [0.00057 \times (37-T)]+(0.00002 \times (37-T)^2))$$

$$pK'=6.086+[0.042 \times (7.4-pH)]+(38-T) \times [0.00472+0.00139 \times (7.4-pH)]$$

### 3.6 Statistička obrada podataka

Pacijenti su za potrebe analize podeljeni u dve grupe, na osnovu vrednosti Pv-aCO<sub>2</sub> u vremenu T6: (1) pacijenti sa visokim Pv-aCO<sub>2</sub> (Pv-aCO<sub>2</sub> ≥ 0.8 kPa); (2) pacijenti s normalnim Pv-aCO<sub>2</sub> (Pv-aCO<sub>2</sub> < 0.8 kPa). Pacijenti su za potrebe analize podeljeni u dve grupe i u odnosu na promenu SOFA skora unutar prvih 48 sati: (1) pacijenti kod kojih je došlo do smanjenja SOFA skora; (2) pacijenti kod kojih se SOFA skor nije promenio ili se uvećao.

Prilikom statističke obrade podataka, računate su deskriptivne statistike: frekvencije, prosečna vrednost, medijana, standardna devijacija, minimum, maksimum, procenti, kao i intervali poverenja. Podaci su predstavljeni grafički pomoću stubičastih, kružnih dijagrama, histograma i boks dijagrama. Slaganje raspodela promenljivih sa normalnom raspodelom je testirano Kolmogorov Smirnovim testom.

U statističkoj analizi korišćene su parametarske i neparametarske metode, t-test, analiza varijanse, analiza varijanse sa ponovljenim merenjima i Mann Whitney test, hi-kvadrat test. Kao mera povezanosti računat je Pearson koeficijent linearne korelacije. Nakon analize varijanse rađen je Duncan-ov test višestrukog poređenja.

Povezanost pojave smrtnog ishoda sa različitim faktorima rizika je modelirana logističkom regresijom. Tačnost modela je utvrđivana pomoću ROC krive.

Za poređenje vremena preživljavanja između različitih grupa korišćene su Kaplan-Mayer krive, log rank i Peto test.

Povezanost vremena peživljavanja sa različitim faktorima rizika je modelirana Cox regresijom. Najbolji model je biran pomoći Akaike informacionog kriterijuma.

Razlike za koje je p vrednost bila manja od 0,05 uzete su kao statistički značajne.

Za statističku obradu podataka korišćeni su Microsoft Excel 2007 i statistički paket Statistica 13 (StatSoft Inc., Tulsa, OK, USA), univerzitetska licenca za Univerzitet u Novom Sadu.

## 4 Rezultati

### 4.1 Uopšteni rezultati

U studiju je uključeno ukupno 150 pacijenata u periodu od januara 2013. do marta 2016. godine. Od ukupnog broja pacijenata 109 bilo je muškog pola (72.6%), prosečna starost pacijenata bila je  $58.7 \pm 13.4$  godine (opseg od 20 do 84). Najveći broj pacijenata primljen je sa odeljenja ili iz poluintenzivne jedinice. Osnovne karakteristike pacijenta uključenih u studiju prikazane su u Tabeli 4-1.

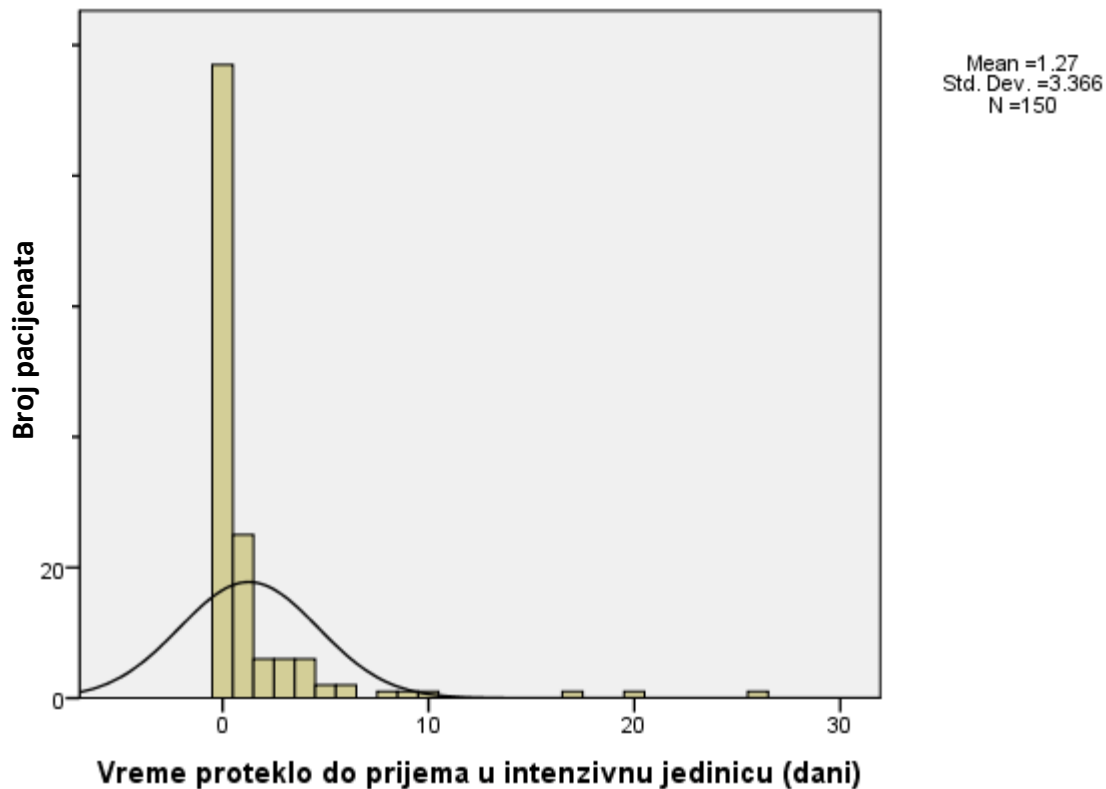
Tabela 4-1: Prikaz osnovnih karakteristika pacijenata u odnosu na 28-dnevni mortalitet

Kategorija	Ukupno (n=150)	Preživeli (n=87)	Umrli (n=63)	p
Pol, muški, n (%)	109 (72.7)	61(70.1)	48(76.2)	0.41
Dob, godine	$58.7 \pm 12.5$	$55.6 \pm 13.3$	$63 \pm 12.5$	$p < 0.001^*$
Način prijema (%):				
iz prijemne ambulante	36 (24)	19 (21.8)	17 (27)	
sa odeljenja	43 (28.7)	22 (25.3)	21 (33.3)	
iz poluintenzivne jedinice	45 (30)	31 (35.6)	14 (22.2)	
iz druge ustanove	26 (17.3)	15 (17.2)	11 (17.4)	0.33
Vreme proteklo od prijema u intenzivnu jedinicu do T0	$1.8 \pm 2.9$	$2 \pm 3.3$	$1.5 \pm 2.3$	0.29
Respiratorni zastoj unutar 24 sata pre prijema, n (%)	11 (7.3)	5 (5.7)	6 (9.5)	0.76
Srčani zastoj unutar 24 sata pre prijema, n (%)	5 (3.3)	1 (1.1)	4 (6.3)	0.08
Dijagnoza na prijemu, n (%)	48 (32)	27 (31)	21 (33)	
ARDS	1 (0.7)	1 (1.15)	0 (0)	
Empijem pleure	96 (64)	55 (63.2)	41 (65)	
	5(3)	4 (4.6)	1 (1.6)	0.61

Pneumonija Urosepsa				
Težina sepse, n (%)				
teška sepsa	36 (24)	33 (37.9)	3 (4.8)	
MODS	39 (26)	24 (27.6)	15 (23.8)	
septični šok	75 (50)	30 (34.5)	45 (71.4)	p<0.001*
APACHE II skor	21.5 ± 7.2	18.9 ± 6.6	25 ± 6.4	p<0.001*
T0 SOFA skor	7.6 ± 3.7	6 ± 2.9	9.7 ± 3.7	p<0.001*
T24 SOFA skor	6.9 ± 4.0	5 ± 2.4	9.7 ± 4.3	p<0.001*
T48 SOFA skor	6.1 ± 4.0	4.3 ± 2.1	9.2 ± 4.6	p<0.001*
SOFAneur_max	1.3 ± 1.1	1.0 ± 0.9	1.8 ± 1.2	p<0.001*
SOFAresp_max	2.8 ± 0.8	2.7 ± 0.7	3.0 ± 0.9	0.009*
SOFAcv_max	2.1 ± 1.7	1.4 ± 1.5	2.9 ± 1.5	p<0.001*
SOFACOag_max	1.0 ± 1.2	0.6 ± 0.9	1.5 ± 1.4	p<0.001*
SOFARen_max	1.5 ± 1.6	0.9 ± 1.2	2.3 ± 1.6	p<0.001*
SOFAhep_max	0.3 ± 0.7	0.2 ± 0.5	0 ± 0.8	0.05
Delta SOFA	-0.9 ± 2.9	-1.7 ± 2.0	0.3 ± 3.6	0.001
Charlson skor	2.9 ± 1.9	2.4 ± 1.8	3.6 ± 1.9	p<0.001*
Trajanje hospitalizacije u intenzivnoj jedinici, dani, mediana (IQR)	8 (4 - 14.5)	9 (5-15)	6.5 (3 - 14.2)	0.07
Trajanje hospitalizacije u IPBV, mediana (IQR)	16.5 (6.4-27.4)	23.2 (13.5 - 39)	6.4 (2.4 - 15.8)	p<0.001*
CRRT, n (%)	52 (34.9)	16 (18.4)	36 (58)	p<0.001*
Mehanička ventilacija	136 (90.7)	77 (88.5)	59 (93.65)	0.28
pH (T0)	7.29 ± 0.11	7.32 ± 0.09	7.26 ± 0.13	0.007*
pH (T6)	7.29 ± 0.11	7.32 ± 0.08	7.24 ± 0.13	p<0.001*
pH (T12)	7.30 ± 0.18	7.32 ± 0.21	7.25 ± 0.09	p<0.001*
BE (T0)	-6.3 ± 5.7	-5.0 ± 5.1	-7.9 ± 5.9	0.004*
BE (T6)	-5.7 ± 5.6	-5.1 ± 4.9	-6.7 ± 6.3	0.09
BE (T12)	-5.1 ± 4.9	-4.5 ± 4.6	-6.0 ± 5.2	0.18
Pv-aCO2 (T0)	0.9 ± 0.8	0.9 ± 0.7	1.0 ± 0.9	0.9
Pv-aCO2 (T6)	0.9 ± 0.8	0.9 ± 0.7	0.9 ± 0.9	0.74
Pv-aCO2 (T12)	0.7 ± 0.7	0.6 ± 0.8	0.7 ± 0.7	0.35

Pv-aCO <sub>2</sub> grupa (T6), n (%)				
Pv-aCO <sub>2</sub> < 0.8	75 (50)	48 (64)	27 (36)	
Pv-aCO <sub>2</sub> ≥ 0.8	74 (49.3)	38 (51.3)	36 (48.6)	0.12
ScvO <sub>2</sub> (T0)	72.9 ± 11.1	73.6 ± 10.0	71.6 ± 12.5	0.36
ScvO <sub>2</sub> (T6)	74.3 ± 8.8	74.4 ± 7.5	74.4 ± 10.2	0.47
ScvO <sub>2</sub> (T12)	75.7 ± 10.0	76.9 ± 6.5	73.9 ± 13.5	0.49
Laktat (T0)	3.1 ± 2.9	2.5 ± 1.9	4.1 ± 3.6	0.001*
Laktat (T6)	2.0 ± 2.3	1.5 ± 1.0	2.7 ± 3.2	0.02*
Laktat (T12)	1.7 ± 2.0	1.3 ± 0.7	2.3 ± 2.9	0.03*
T0-T6 laktat klirens	0.24 ± 0.4	0.25 ± 0.3	0.22 ± 0.5	0.65
Bilans tečnosti pre T0, ml	779 ± 781	865 ± 835	653 ± 682	0.15
Bilans tečnosti T0 - T6, ml	2252 ± 1382	1999 ± 1260	2500 ± 1481	0.01*
Bilans tečnosti T6 - T12, ml	1032 ± 925	1007 ± 882	1072 ± 998	0.8

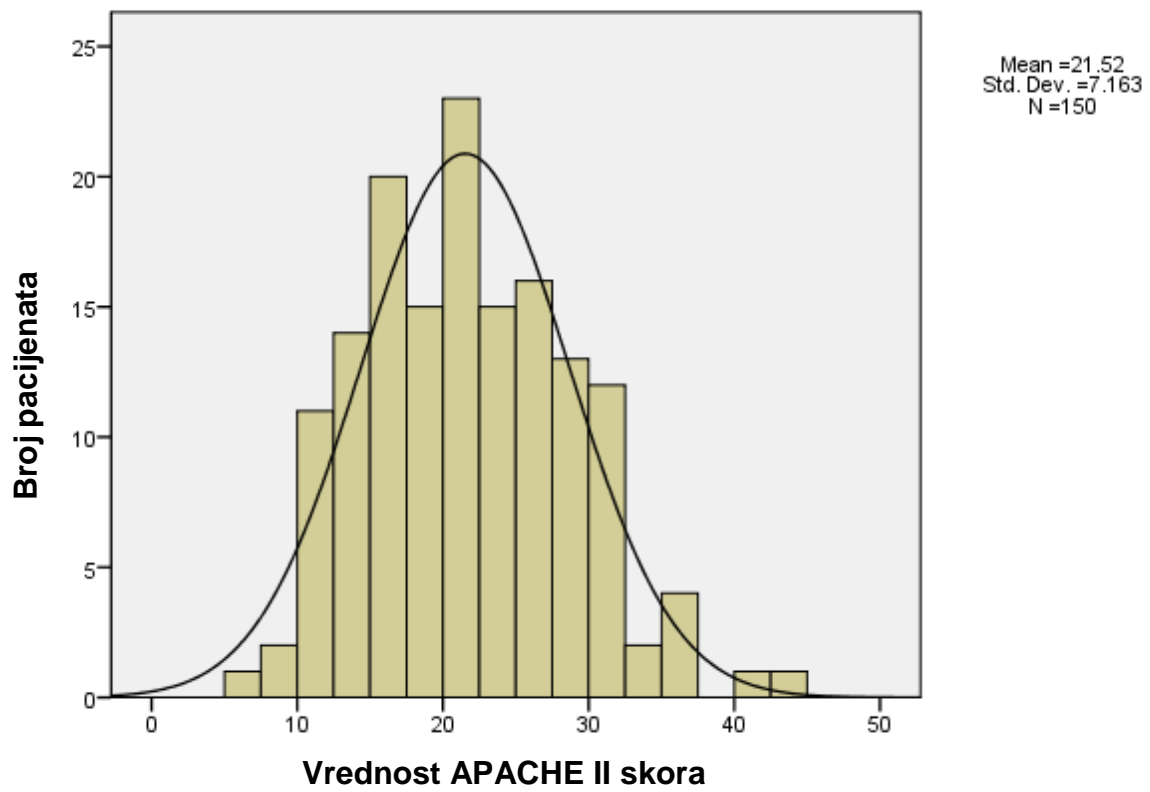
Prosečno vreme proteklo od prijema u bolnicu do prijema u intenzivnu jedinicu bilo je 1.3 ± 3.4 dana (opseg od 0 do 26), medijana 0 (IQR 0-1). (Grafikon 4-1) Nije uočena statistički značajna razlika između preživelih i umrlih pacijenata u odnosu na vreme proteklo od prijema u bolnicu do prijema u intenzivnu jedinicu (p=0.29).



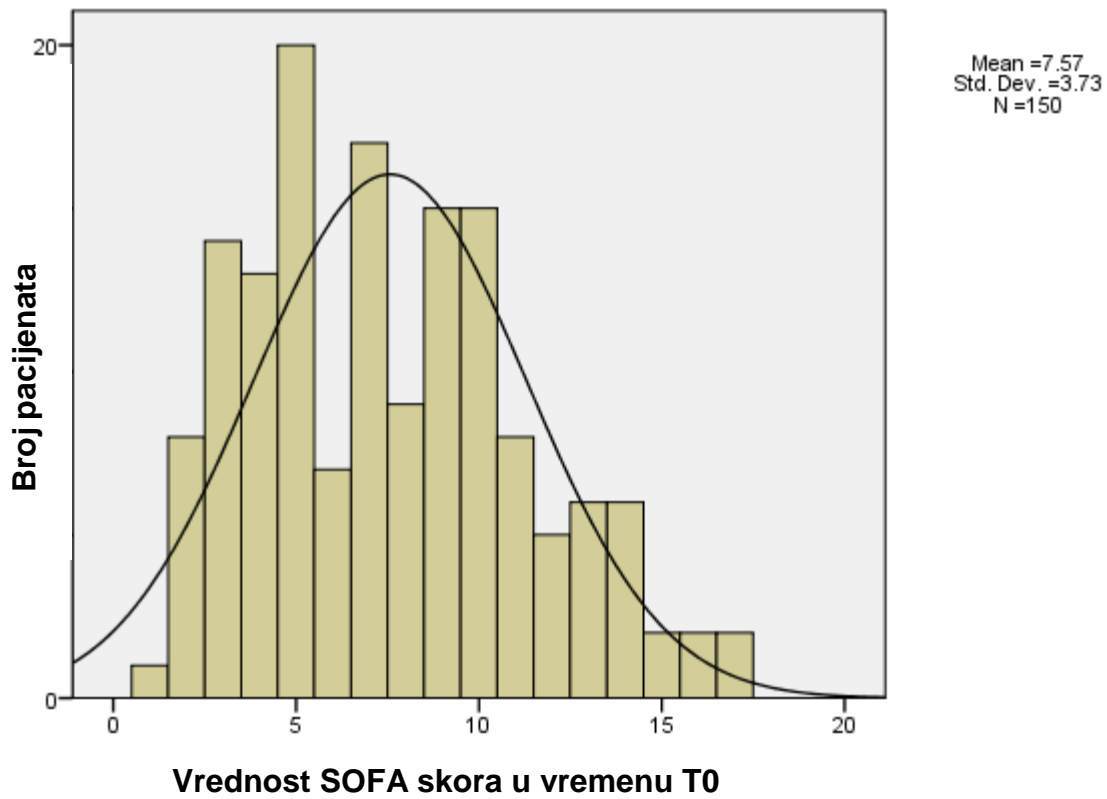
Grafikon 4-1: Distribucija pacijenata u odnosu na vreme proteklo od prijema u bolnicu do prijema u intenzivnu jedinicu

Prosečan APACHE skor na prijemu u intenzivnu jedinicu bio je  $21.5 \pm 7.1$  (opseg od 6 do 44), medijana 21 (IQR 16-27). Prosečna vrednost SOFA skora na prijemu bila je  $7.6 \pm 3.7$  (opseg od 1 do 17), medijana 7 (IQR 5-10). Prosečna vrednost Charlson skora bila je  $2.9 \pm 1.9$  (opseg od 0 do 10), mediana 3 (IQR 2-4). Distribucija pacijenata u odnosu na težinu bolesti na prijemu i prisustvo komorbiditeta prikazana je na Grafikonima 4-2, 4-3, 4-4. Telesna težina pacijenata i indeks telesne mase (BMI) nisu analizirani s obzirom da ovaj parameter kod većine pacijenata nije bilo moguće precizno izmeriti.

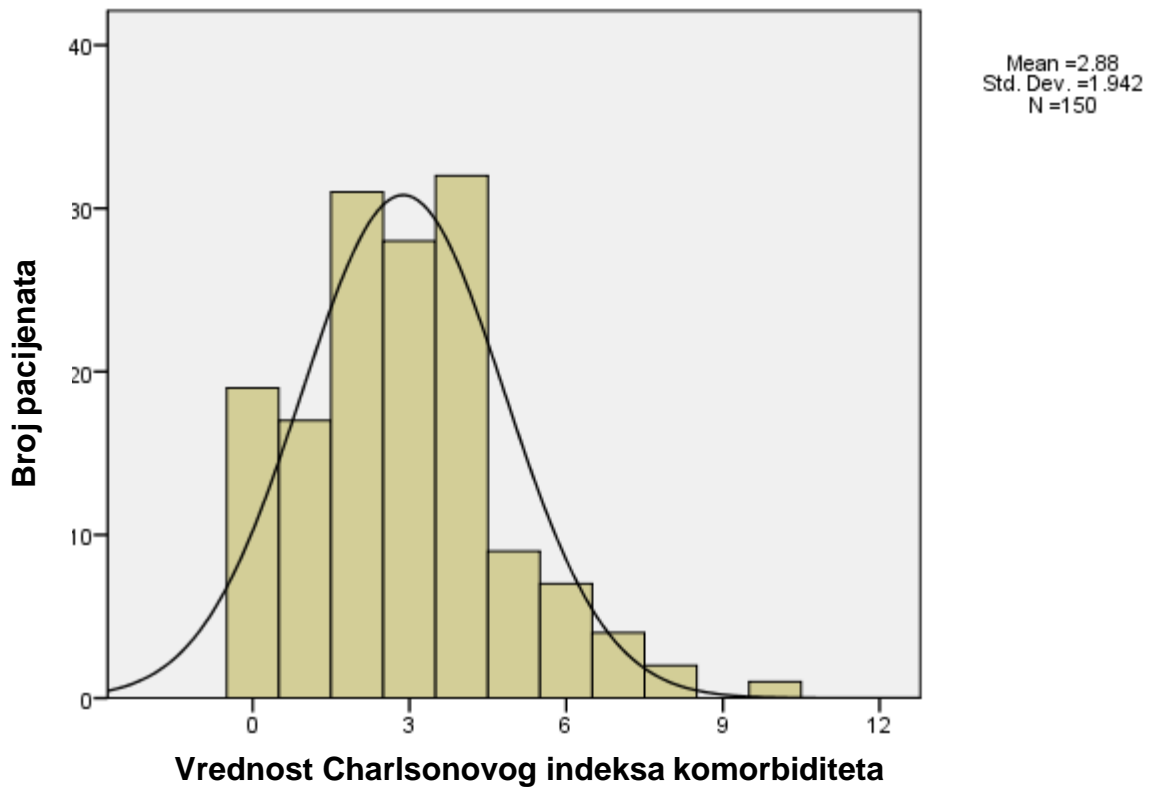




Grafikon 4-2: Distribucija pacijenata u odnosu na vrednost APACHE II skora

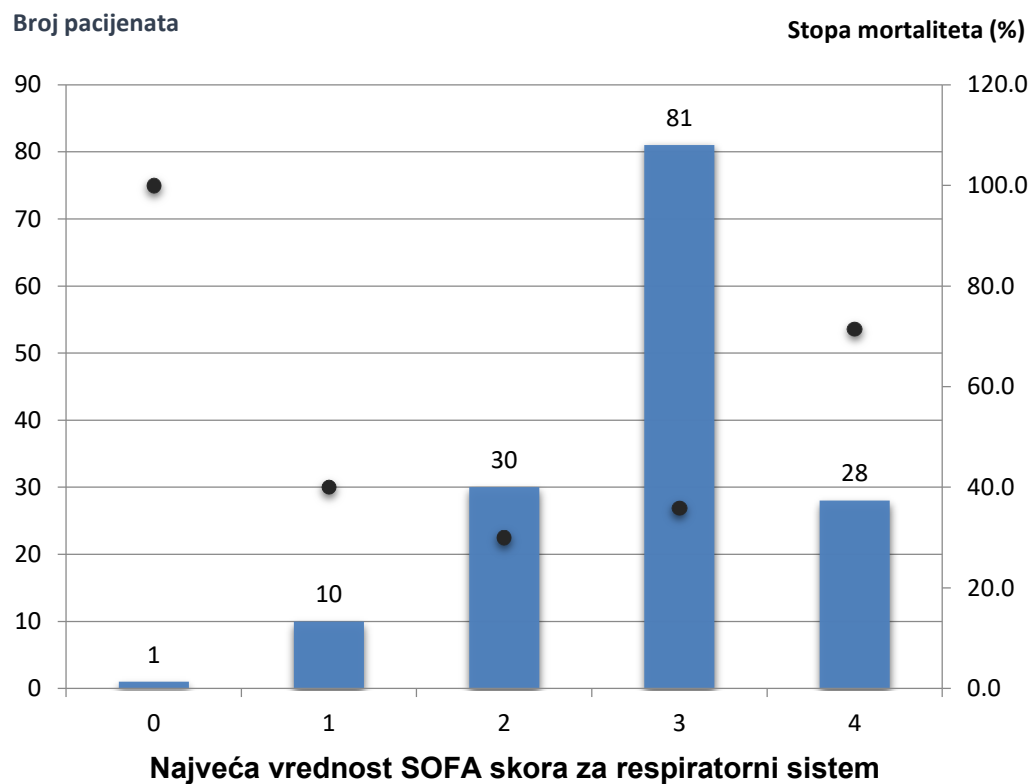


Grafikon 4-3: Distribucija pacijenata u odnosu na vrednost SOFA skora u vremenu T0

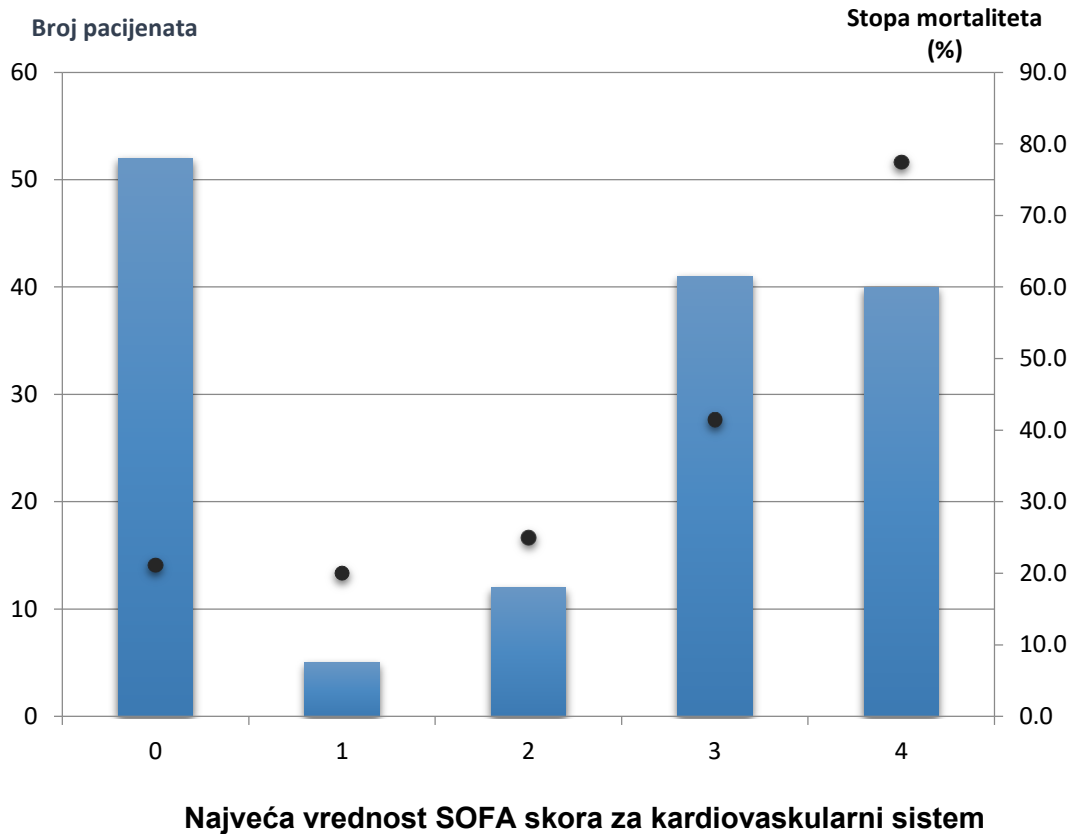


Grafikon 4-4: Distribucija pacijenata u odnosu na vrednost Charlsonovog indeksa komorbiditeta

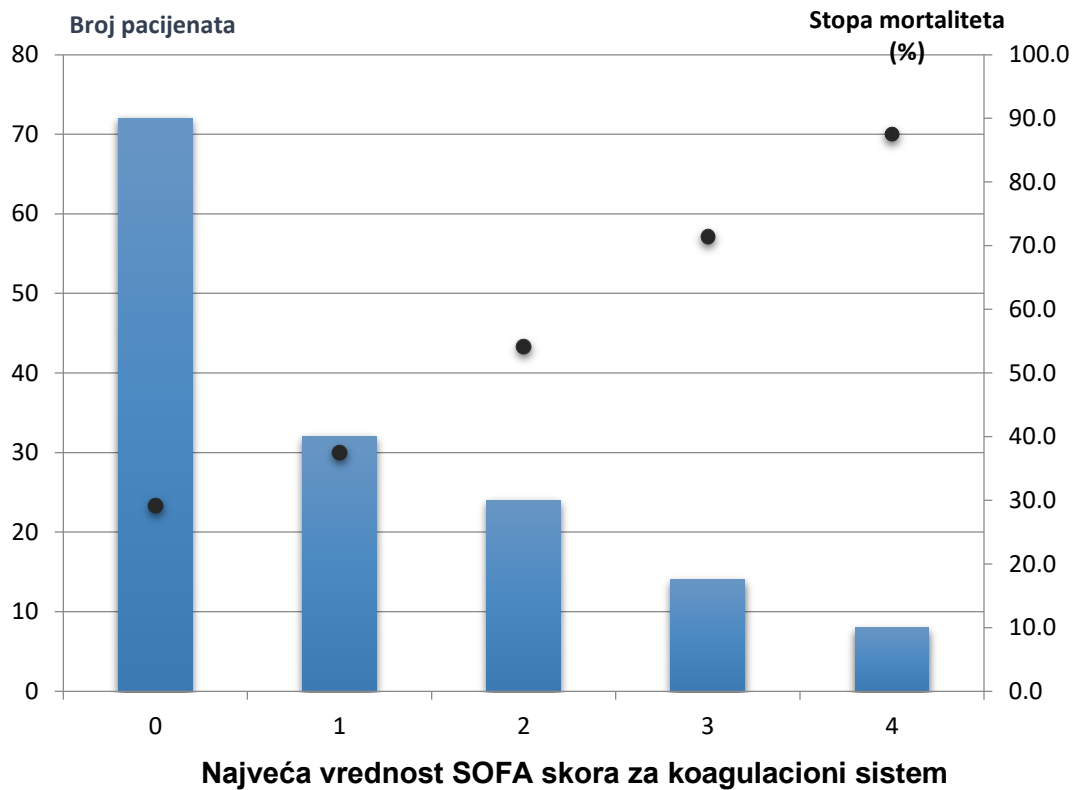
Uočene su razlike između APACHE skora i SOFA skora između preživelih i umrlih pacijenata ( $p < 0.001$ ). Utvrđeno je da postoji povezanost 28-dnevnog mortaliteta sa maksimalnim SOFA skorom, kao i sa komponentama SOFA skora prema organskim sistemima (Grafikoni 4-5 do 4-10).



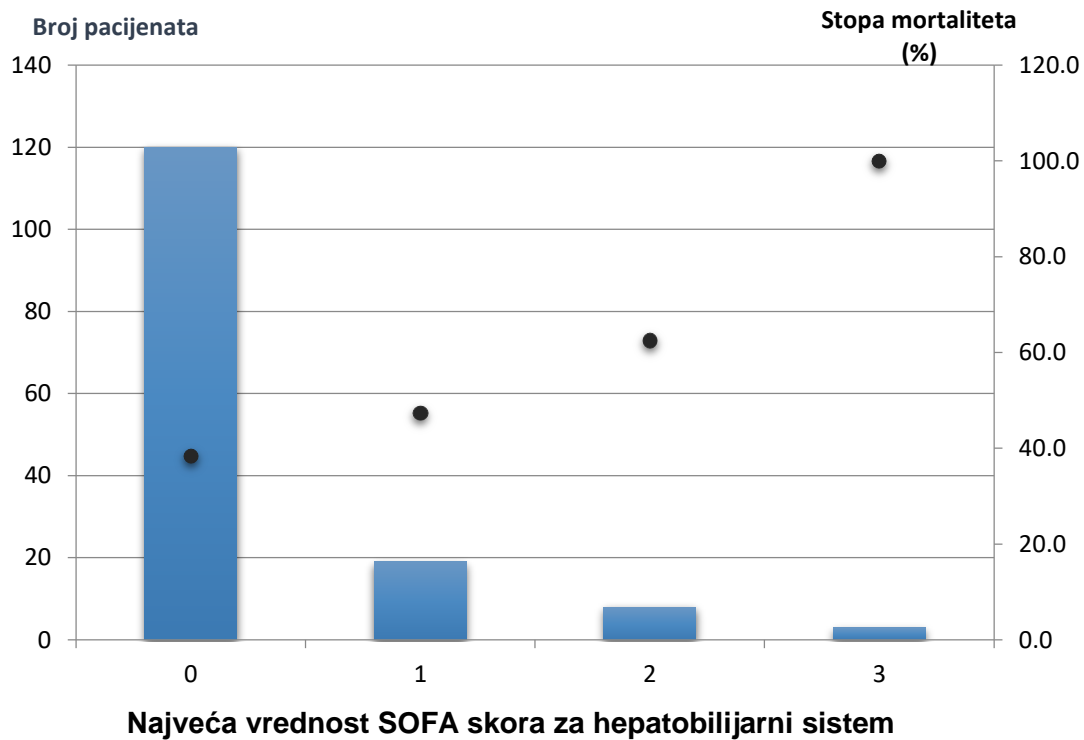
Grafikon 4-5: Prikaz povezanosti 28-dnevnog mortaliteta sa najvećom vrednošću SOFA skora za respiratorni sistem. Stubičastim dijagramom prikazan je broj pacijenata. Tačkastim dijagramom prikazana je stopa mortaliteta.



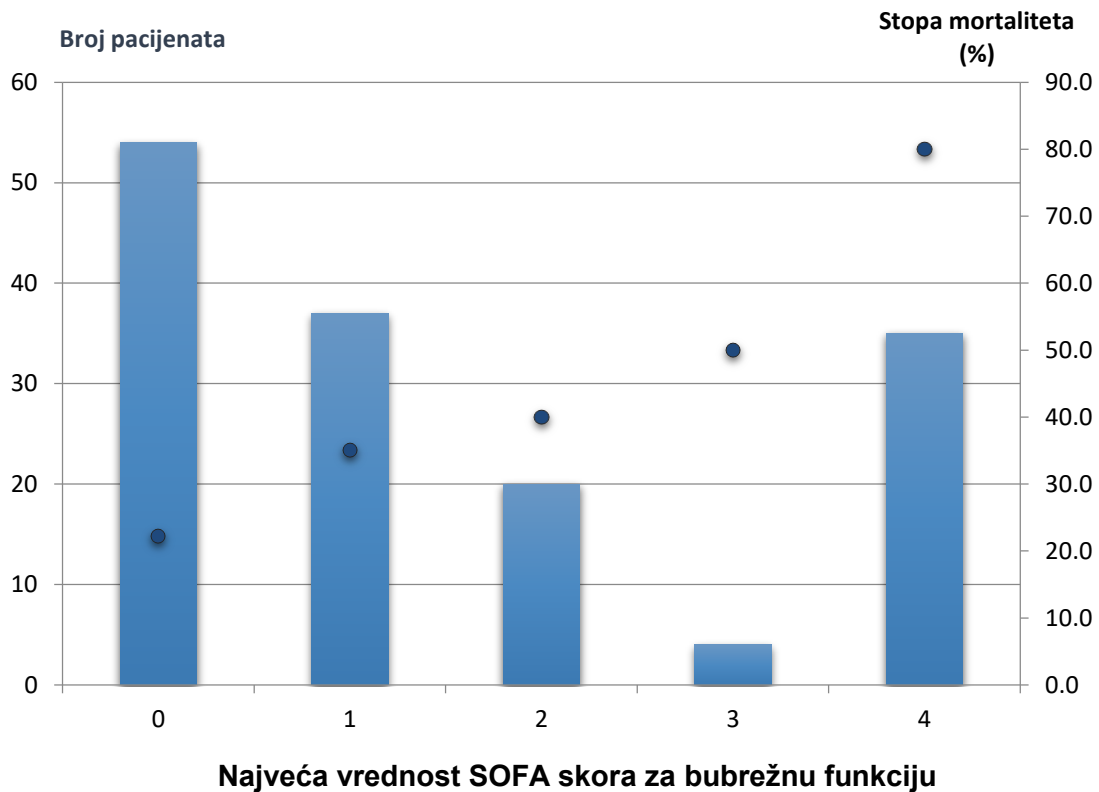
Grafikon 4-6: Prikaz povezanosti 28-dnevnog mortaliteta sa najvećom vrednošću SOFA skora za kardiovaskularni sistem. Stubičastim dijagramom prikazan je broj pacijenata. Tačkastim dijagramom prikazana je stopa mortaliteta.



Grafikon 4-7: Prikaz povezanosti 28-dnevnog mortaliteta sa najvećom vrednošću SOFA skora za sistem koagulacije. Stubićastim dijagramom prikazan je broj pacijenata. Tačkastim dijagramom prikazana je stopa mortaliteta.

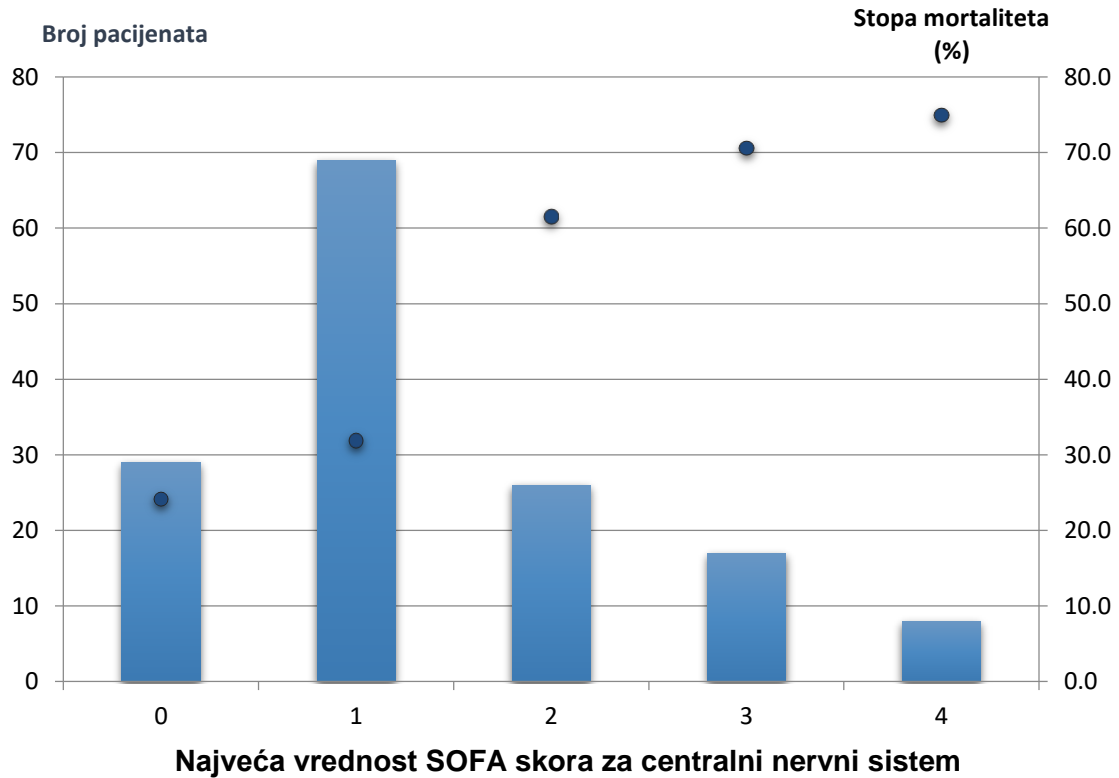


Grafikon 4-8: Prikaz povezanosti 28-dnevnog mortaliteta sa najvećom vrednošću SOFA skora za hepatobilijarni sistem. Stubičastim dijagramom prikazan je broj pacijenata. Tačkastim dijagramom prikazana je stopa mortaliteta.



Grafikon 4-9: Prikaz povezanosti 28-dnevnog mortaliteta sa najvećom vrednošću SOFA skora za bubrežnu funkciju. Stubićastim dijagramom prikazan je broj pacijenata. Tačkastim dijagramom prikazana je stopa mortaliteta.





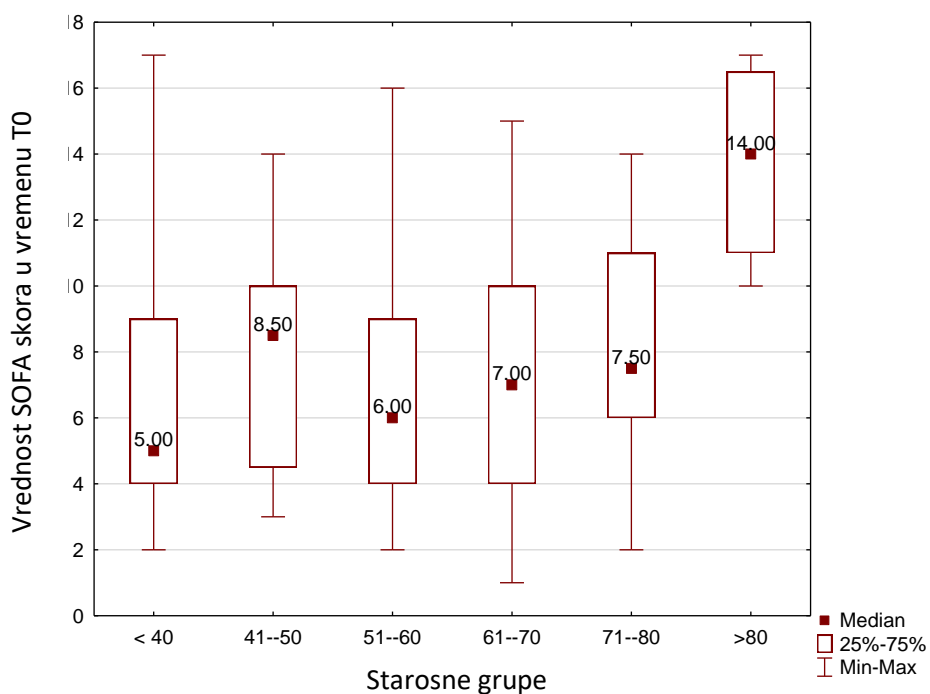
Grafikon 4-10: Prikaz povezanosti 28-dnevnog mortaliteta sa najvećom vrednošću SOFA skora za centralni nervni sistem. Stubičastim dijagramom prikazan je broj pacijenata. Tačkastim dijagramom prikazana je stopa mortaliteta.

Utvrđeno je da postoji povezanost 28-dnevnog mortaliteta sa promenom SOFA skora (“delta SOFA”) unutar prvih 48 sati. (Tabela 4-2) Manji 28-dnevni mortalitet uočen je u grupi pacijenata kod kojih je došlo do smanjenja SOFA skora unutar prvih 48 sati (delta SOFA grupa 1, delta SOFA < 0). (p=0.005).

Tabela 4-2: Prikaz 28-dnevnog mortaliteta. Pacijenti su podeljeni u dve grupe u odnosu na vrednost delta SOFA.

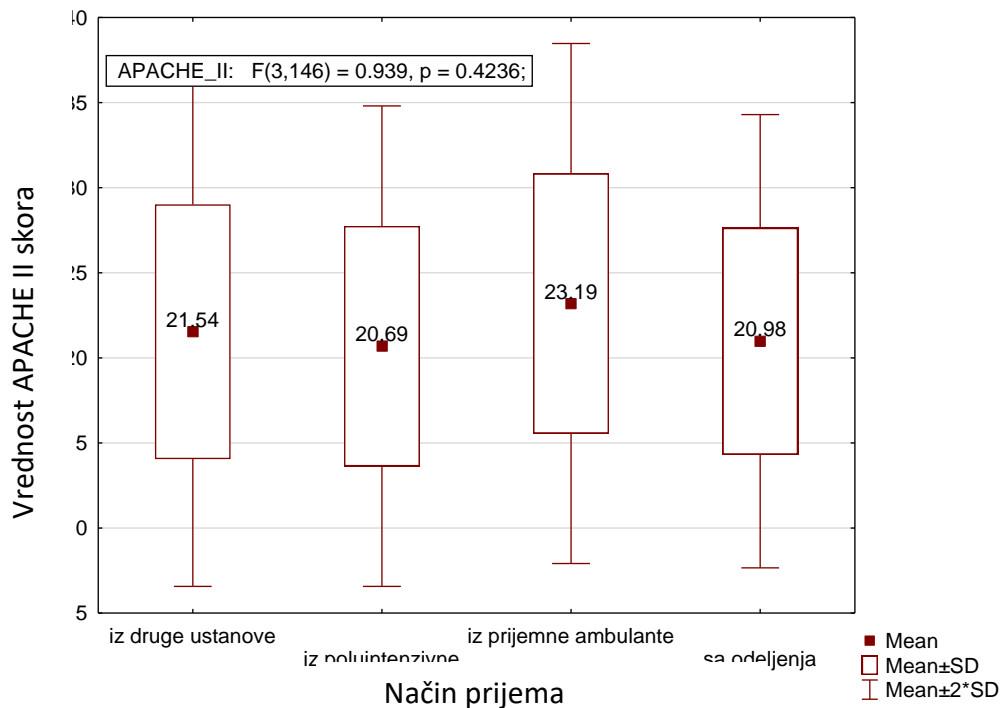
Kategorija	Preživeli, n (%)	Umrli, n (%)	Ukupno
Delta SOFA < 0	61 (71.76)	24 (28.24)	85
Delta SOFA ≥ 0	25 (48.08)	27 (51.92)	52
Ukupno	86	51	137

Kruskal-Wallisovim testom razlike između prosečnih vrednosti SOFA skora u vremenu T0 kod pacijenata različitih starosnih grupa, postojale su na nivou značajnosti  $p=0.0548$ . (Grafikon 4-11)

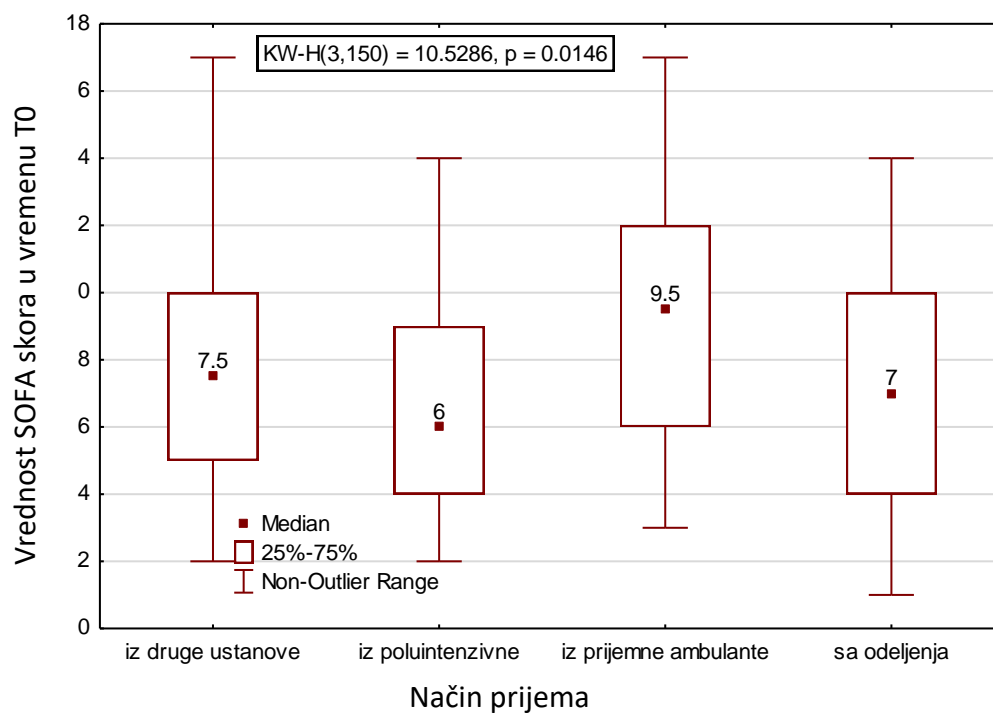


Grafikon 4-11: Prikaz vrednosti SOFA skora u vremenu T0 u odnosu na starosne grupe

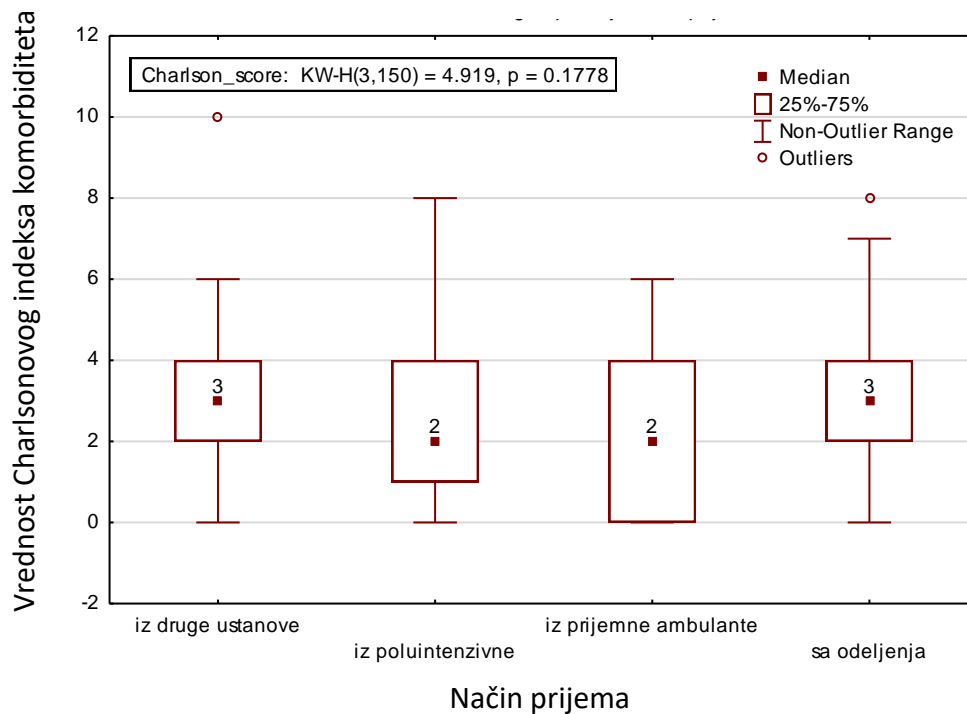
Analizom varijanse utvrđeno je da nema statistički značajne razlike u vrednostima APACHE II skora ( $p=0.4236$ ) kao ni Charlson skora ( $p=0.1778$ ) u odnosu na način prijema, ali su statistički značajne razlike uočene u vrednostima SOFA skora u vremenu T0 za različite načine prijema ( $p=0.0146$ ). Razlike su uočene između grupa pacijenata primljenih iz prijemne ambulante i iz poluintenzivne jedinice ( $p=0.01379$ ). (Grafikoni 4-12, 4-13, 4-14)



Grafikon 4-12: Distribucija vrednosti APACHE II skora u odnosu na način prijema

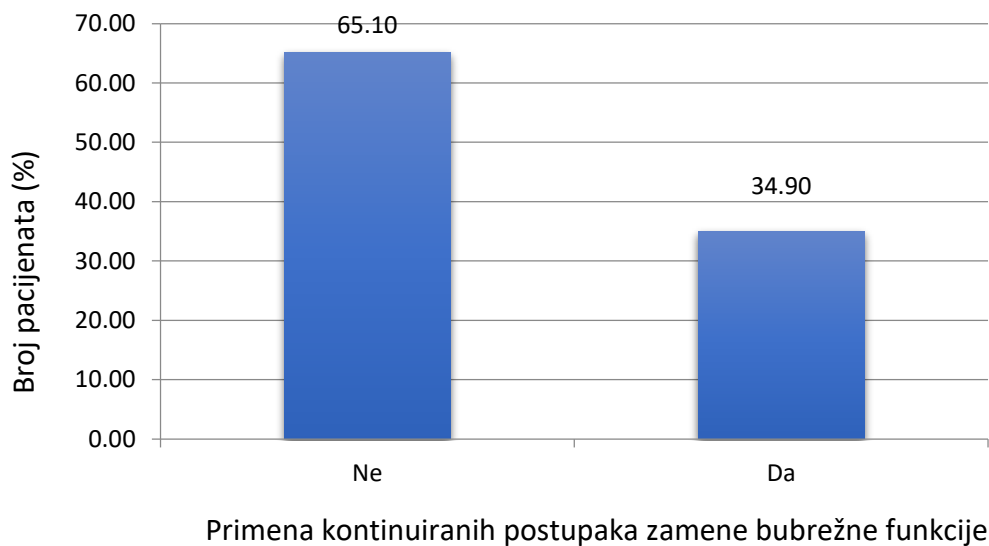


Grafikon 4-13: Distribucija vrednosti SOFA skora u odnosu na način prijema



Grafikon 4-14: Distribucija vrednosti Charlsonovog indeksa komorbiditeta odnosu na način prijema

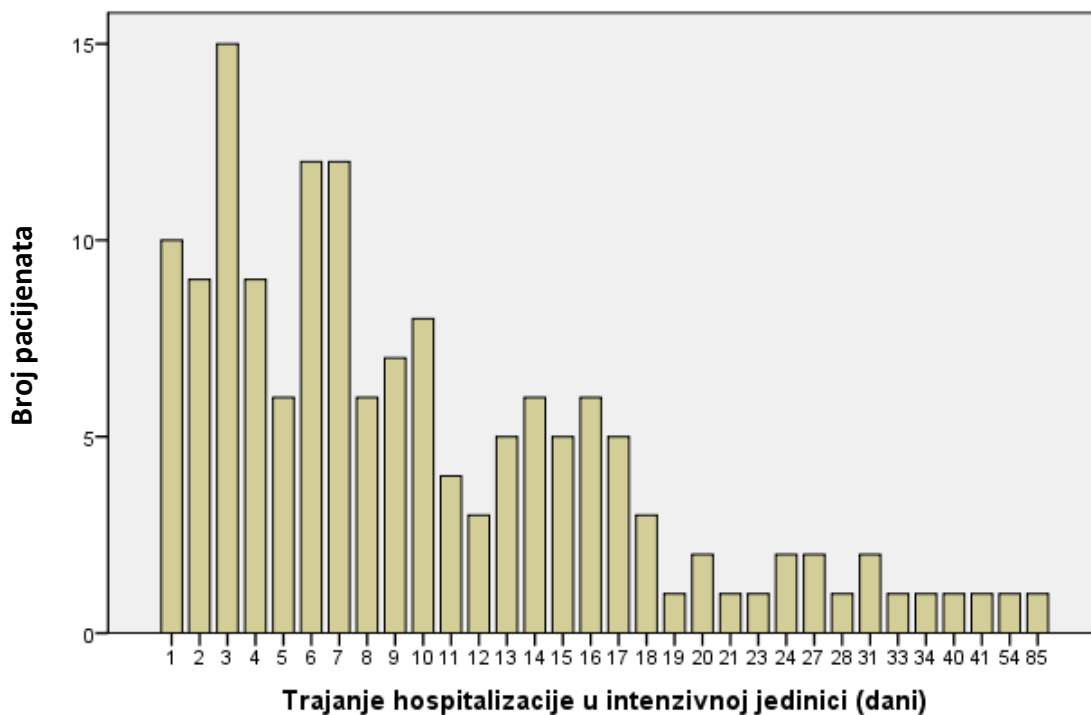
Najveći broj pacijenata na prijemu u intenzivnu jedinicu ispunjavao je kriterijume za septični šok (50%) i multiorgansku disfunkciju (26%). Devedeset sedam pacijenata zahtevalo je primenu kontinuiranih postupaka zamene bubrežne funkcije (65.1%). (Grafikon 4-15) Ukupno 128 pacijenata (85.3%) je zahtevalo primenu mehaničke ventilacije u vremenu neposredno nakon prijema (vreme T0), a 6 sati nakon prijema (vreme T6) mehanička ventilacija bila je primenjena kod 136 pacijenata (90.7%).



Grafikon 4-15: Distribucija pacijenata u odnosu na primenu kontinuiranih postupaka zamene bubrežne funkcije

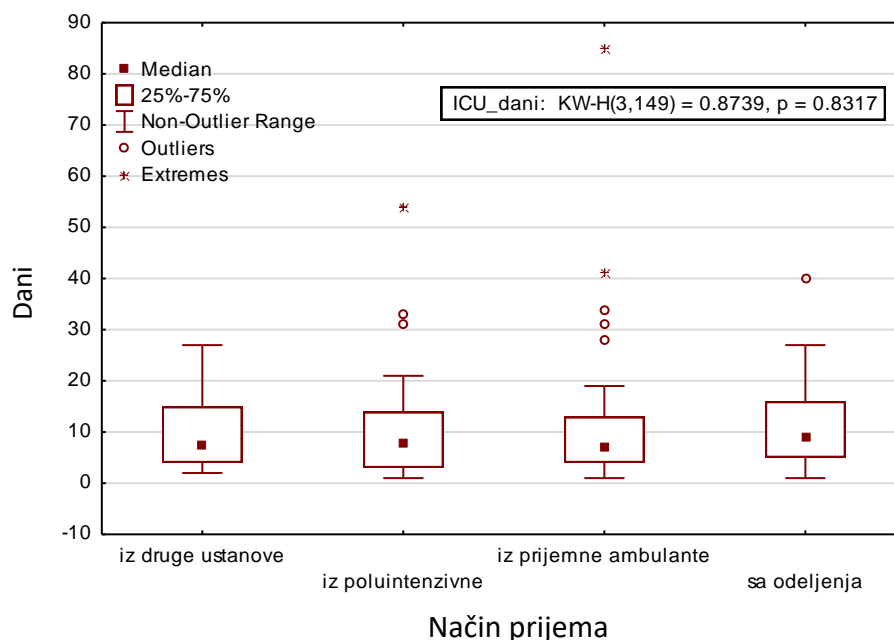
Od ukupnog broja pacijenata, 96 (64%) je hospitalizovano zbog pneumonije, 48 (32%) zbog ARDS – a plućne etiologije, a 5 (3%) zbog sepse ekstrapulmonalnog ishodišta.

Prosečno trajanje hospitalizacije u intenzivnoj jedinici bilo je  $10.9 \pm 10.7$  dana (opseg od 1 do 85), mediana 8 (IQR 4-15) (Grafikon 4-16). Nije uočena statistički značajna razlika u trajanju hospitalizacije u intenzivnoj jedinici u odnosu na 28-dnevni mortalitet, ali je trajanje hospitalizacije u IPBV bilo duže za pacijente koji su preživeli (Tabela 4-1).



Grafikon 4-16: Distribucija pacijenata u odnosu na trajanje hospitalizacije u intenzivnoj jedinici

Kruskal Wallisovim testom je utvrđeno da ne postoje statistički značajne razlike u trajanju hospitalizacije u intenzivnoj jedinici za različite načine prijema ( $p=0.8317$ )(Grafikon 4-17)



Grafikon 4-17: Distribucija trajanja hospitalizacije u odnosu na način prijema

Prosečno vreme proteklo od prijema u intenzivnu jedinicu do vremena T0 bilo je  $1.84 \pm 2.9$  sati (opseg od 0 do 21). Nije bilo statistički značajne razlike u vremenu proteklom od prijema u intenzivnu jedinicu do vremena T0 u odnosu na težinu sepse i način prijema. Prosečno vreme proteklo od vremena T0 do vremena T6 bilo je  $5.9 \pm 1$  sati (opseg od 2.7 do 9.8), a od vremena T6 do vremena T12  $6.1 \pm 1$  sat (opseg od 3 do 12.7).

Ukupan 28-dnevni mortalitet bio je 42% (Grafikon 4-18). Povezanost ispitivanih faktora s mortalitetom prikazana je Tabelom 4-1.





Grafikon 4-18: Prikaz ukupnog 28-dnevnog mortaliteta

Hi kvadrat testom je utvrđeno da postoji povezanost između 28-dnevnog mortaliteta i starosti pacijenata (Chi-square=16.29848,  $p=0.00604$ ). (Tabela 4-3)

Tabela 4-3: Prikaz 28-dnevnog mortaliteta prema starosnim grupama

Starosne grupe	Preživeli, n (%)	Umri, n (%)	Ukupno
< 40	16 (84.21)	3 (15.79)	19
41-50	9 (56.25)	7 (43.75)	16
51-60	27 (69.23)	12 (30.77)	39
61-70	26 (52)	24 (48)	50
71-80	9 (40.91)	13 (59.09)	22
>80	0	4 (100)	4
Ukupno	87	63	150

## 4.2 Venoarterijski gradijent ugljen-dioksida (Pv-aCO<sub>2</sub>)

Pacijenti su za potrebe analize podjeljeni u dve grupe, na osnovu vrednosti Pv-aCO<sub>2</sub> u vremenu T6: (1) pacijenti sa normalnim Pv-aCO<sub>2</sub>; (2) pacijenti s visokim Pv-aCO<sub>2</sub>. Karakteristike pacijenata u odnosu na vrednost Pv-aCO<sub>2</sub> u vremenu T6 prikazane su u Tabeli 4-4.

Tabela 4-4: Karakteristike pacijenata u odnosu na vrednosti Pv-aCO<sub>2</sub> u vremenu T6

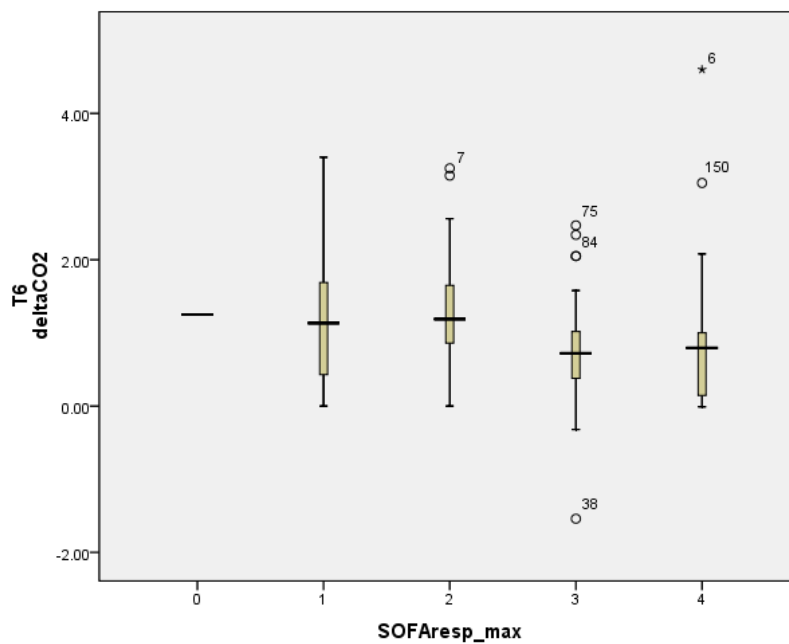
Kategorija	Pv-aCO <sub>2</sub> < 0.8	Pv-aCO <sub>2</sub> >= 0.8	p
Pol, muški, n (%)	54 (72)	54 (72.9)	0.89
Dob, godine	58 ± 14.3	59.7 ± 12.5	0.46
Način prijema (%):			
iz prijemne ambulante	12 (16)	24 (32.4)	
sa odeljenja	23 (30.7)	19 (25.7)	
iz poluintenzivne jedinice	24 (32)	21 (28.4)	
iz druge ustanove	16 (21.3)	10 (13.5)	0.11
Vreme proteklo od prijema u intenzivnu jedinicu do T0	1.9 ± 3.3	1.7 ± 2.5	0.87
Respiratorni zastoj unutar 24 sata pre prijema, n (%)	3 (3.9)	6 (8.45)	0.25
Srčani zastoj unutar 24 sata pre prijema, n (%)	2 (2.6)	2 (2.8)	0.22
Dijagnoza na prijemu, n (%)			
ARDS	23 (30)	24 (32)	
Empijem pleure	1 (1.3)	0 (0)	
Pneumonija	48 (64)	48 (64)	
Urosepsa	3 (4)	2 (2.7)	0.74
težina sepse, n (%)			
teška sepsa	19 (25)	17 (23.9)	
MODS	15 (19.7)	21 (29.5)	
septični šok	42 (55.2)	33 (46.5)	0.36
APACHE II skor	21.1 ± 7.4	22.0 ± 6.8	0.43
T0 SOFA skor	7.4 ± 3.4	7.8 ± 4.0	0.43
T24 SOFA skor	7.1 ± 3.8	6.7 ± 4.3	0.45
T48 SOFA skor	6.1 ± 4.0	6.1 ± 4.1	0.79
SOFAneur_max	1.3 ± 1.0	1.4 ± 1.1	0.5

SOFAresp_max	3.0 ± 0.7	2.7 ± 0.9	0.01* (0.01**)
SOFAcv_max	1.9 ± 1.7	2.1 ± 1.7	0.58
SOFAcoag_max	0.9 ± 1.1	1.1 ± 1.3	0.47
SOFAren_max	1.4 ± 1.6	1.7 ± 1.5	0.25
SOFAhep_max	0.2 ± 0.6	0.3 ± 0.7	0.28
delta SOFA	-1.0 ± 2.8	-0.9 ± 3.0	0.28
Charlson skor	2.9 ± 2.1	2.8 ± 1.8	0.88
Trajanje hospitalizacije u intenzivnoj jedinici, mediana (IQR)	11.2 ± 9.4	10.3 ± 12.0	0.15
Trajanje hospitalizacije u IPBV, mediana (IQR)	16.9 ± 44.7	20.7 ± 19.4	0.39
CRRT, n (%)	27 (36)	25 (34.2)	0.82
Mehanička ventilacija	70(93.3)	65 (87.8)	0.25
pH (T6)	7.30 ± 0.09	7.27 ± 0.13	0.11
BE (T6)	-4.9 ± 5.1	-6.7 ± 5.9	0.04* (0.19**)
PaCO2 (T6)	5.7 ± 1.7	5.9 ± 1.8	0.66
PvCO2 (T6)	6.1 ± 5.6	7.3 ± 2.0	p<001* (0.1**)
Pv-aCO2 (T6)	0.36 ± 0.36	1.48 ± 0.7	p<001*
ScvO2 (T6)	75.3 ± 1.7	73.3 ± 8.5	0.17
laktat (T6)	1.75 ± 1.9	2.3 ± 2.6	0.03* (0.05**)
T0-T6 laktat klirens	0.28 ± 0.29	0.19 ± 0.48	0.21
ishod IPBV, umrli, n (%)	37 (48.7)	33 (46.5)	1.79
ishod_28d, umrli, n (%)	27 (36)	36 (48.6)	0.11
bilans tečnosti pre T0, ml	951 ± 708	617 ± 820	0.002* (0.4**)
Bilans tečnosti T0 - T6	2192 ± 1475	2339 ± 1285	0.22
Bilans tečnosti T6 - T12	956 ± 864	1126 ± 993	0.33

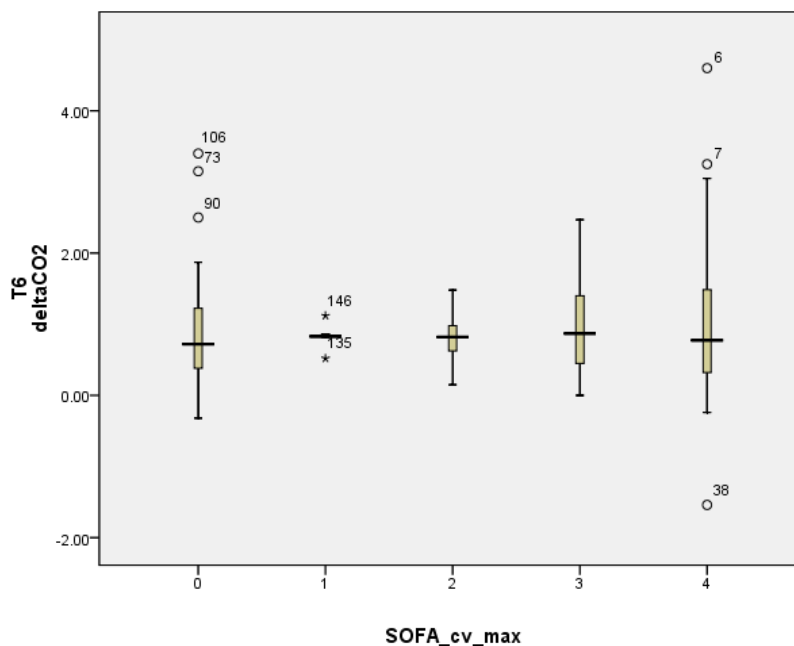
\*\* p vrednost dobijena nakon korekcije za Haldan efekat

Između dve grupe pacijenata statistički značajne razlike uočene su u odnosu na respiratornu komponentu SOFA skora (SOFAresp\_max). Kod pacijenata sa visokim Pv-aCO2, uočene su niže

vrednosti respiratorne komponente SOFA skora ( $p=0.01$ ). Nije uočena povezanost između Pv-aCO<sub>2</sub> i ostalih komponenti SOFA skora. Distribucija vrednosti Pv-aCO<sub>2</sub> u odnosu na respiratornu i kardiovaskularnu komponentu SOFA skora prikazana je na Grafikonu 4-19 i 4-20.



Grafikon 4-19: Prikaz distribucije vrednosti Pv-aCO<sub>2</sub> u vremenu T6 u odnosu na respiratornu komponentu SOFA skora



Grafikon 4-20: Prikaz distribucije vrednosti Pv-aCO<sub>2</sub> u vremenu T6 u odnosu na kardiovaskularnu komponentu SOFA skora

Između dve grupe pacijenata statistički značajne razlike uočene su u odnosu na PvCO<sub>2</sub> u vremenu T6 ( $p < 0.001$ ). Statistička značajnost u odnosu na PvCO<sub>2</sub> nije uočena ukoliko su se umesto Pv-aCO<sub>2</sub> analizirale vrednosti Cv-aCO<sub>2</sub> kalkulisane prema Douglasovoj formuli ( $p = 0.1$ ). Nije uočena statistički značajna razlika između dve grupe pacijenata u odnosu na PaCO<sub>2</sub> u vremenu T6 ( $p = 0.66$ ). Između dve grupe pacijenata statistički značajne razlike uočene su u odnosu na vrednost serumskog laktata u vremenu T6 ( $p = 0.03$ ).

Hi kvadrat testom nije utvrđena povezanost između vrednosti Pv-aCO<sub>2</sub> u vremenu T6, trajanja hospitalizacije, ishoda hospitalizacije u intenzivnoj jedinici i 28-dnevnog mortaliteta ( $p = 0.15$ ,  $p = 0.23077$ ,  $p = 0.12$  retrospektivno) (Tabela 4-5)

Tabela 4-5: Prikaz ishoda hospitalizacije u intenzivnoj jedinici u odnosu na vrednost Pv-aCO<sub>2</sub> u vremenu T6 (T6 grupa)

Kategorija	Premeštaj na odeljenje, n (%)	Otpust kući, n (%)	Premeštaj u drugu ustanovu, n (%)	Smrtni ishod, n (%)	Ukupno
Pv-aCO <sub>2</sub> < 0.8 kPa	46(61.33)	1(1.33)	4 (5.33)	24 (32)	75
Pv-aCO <sub>2</sub> ≥ 0.8 kPa	36 (48.65)	3 (4.05)	2 (2.7)	33 (44.59)	74
Ukupno	82	4	6	57	149

Pacijenti su podeljeni u dve grupe na osnovu vrednosti laktata u vremenu T6 (T6 laktat grupe, laktat < 2 ili ≥ 2 mmol/l) kao i ScvO<sub>2</sub> u vremenu T6 (T6 ScvO<sub>2</sub> grupe, ScvO<sub>2</sub> < 70% ili ≥ 70%). U grupi pacijenata kod kojih je Pv-aCO<sub>2</sub> < 0.8, kao i u grupi u kojoj je Pv-aCO<sub>2</sub> ≥ 0.8 kPa u vremenu T6, nisu postojale statistički značajne razlike u 28-dnevnom mortalitetu između dve T6 laktat i T6 ScvO<sub>2</sub> grupe (p=0.11790, p=0.88744 retrospektivno). (Tabele 4-6, 4-7)

Tabela 4-6: Prikaz 28-dnevnog mortaliteta u grupi pacijenata kod kojih je Pv-aCO<sub>2</sub> ≥ 0.8 u zavisnosti od vrednosti ScvO<sub>2</sub> u vremenu T6

Kategorija	Preživeli, n (%)	Umrli, n (%)	Ukupno
T6 ScvO <sub>2</sub> < 70%	7 (46.67)	8 (53.33)	15
T6 ScvO <sub>2</sub> ≥ 70%	41 (68.33)	19 (31.67)	60
Ukupno	48	27	75

Tabela 4-7: Prikaz 28-dnevnog mortaliteta u grupi pacijenata kod kojih je Pv-aCO<sub>2</sub> < 0.8 u zavisnosti od vrednosti ScvO<sub>2</sub> u vremenu T6.

Kategorija	Preživeli, n (%)	Umrli, n (%)	Ukupno
T6ScvO <sub>2</sub> < 70%	10 (50)	10 (50)	20
T6ScvO <sub>2</sub> ≥ 70%	28 (51.85)	26 (48.15)	54
Ukupno	38	36	74

Takođe, u grupi pacijenata kod kojih je Pv-aCO<sub>2</sub> < 0.8 kPa, kao i u grupi u kojoj je Pv-aCO<sub>2</sub> ≥ 0.8 kPa u vremenu T6, nisu postojale statistički značajne razlike u 28-dnevnom mortalitetu između dve T6 laktat - grupe u vremenu T6 (p=0.55, p=0.21 retrospektivno) (Tabela 4-8, 4-9).

Tabela 4-8: Prikaz 28-dnevnog mortaliteta u grupi pacijenata kod kojih je Pv-aCO<sub>2</sub> < 0.8 kPa u zavisnosti od vrednosti serumskog laktata u vremenu T6

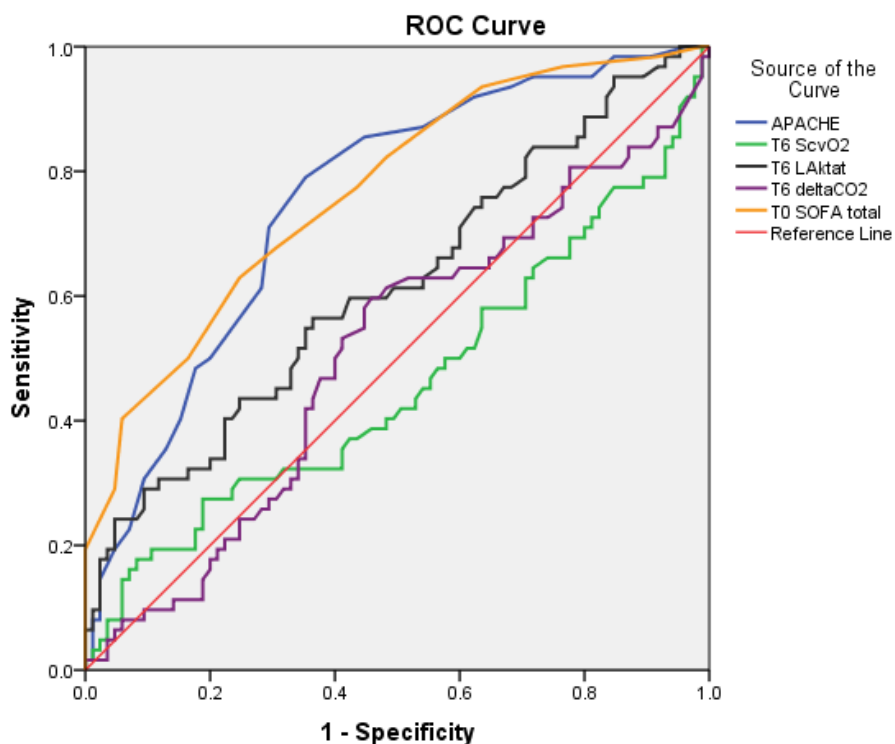
Kategorija	Preživeli, n (%)	Umrli, n (%)	Ukupno
T6 laktat < 2 mmol/l	40 (65.57)	21 (34.43)	61
T6 laktat ≥ 2 mmol/l	8 (57.14)	6 (42.86)	14
Ukupno	48	27	75

Tabela 4-9: Prikaz 28-dnevnog mortaliteta u grupi pacijenata kod kojih je Pv-aCO<sub>2</sub> ≥ 0.8 kPa u zavisnosti od vrednosti serumskog laktata u vremenu T6

Kategorija	Preživeli, n (%)	Umrli, n (%)	Ukupno
T6 laktat < 2 mmol/l	27 (57.45)	20 (42.55)	47
T6 laktat ≥ 2 mmol/l	11 (42.31)	15 (57.69)	26
Ukupno	38	35	73

### 4.3 Povezanost pojave smrtnog ishoda sa različitim faktorima rizika

Povezanost pojave smrtnog ishoda sa različitim faktorima rizika je modelirana logističkom regresijom. Tačnost modela utvrđivana je pomoću ROC krive. Utvrđeno je da su APACHE i SOFA skor bili dobri prediktori smrtnog ishoda. Utvrđeno je da su vrednost Pv-aCO<sub>2</sub>, ScvO<sub>2</sub> i serumskog laktata u vremenu T6 bili loš prediktor smrtnog ishoda. (Grafikon 4-21, Tabela 4-10)



Grafikon 4-21: Prikaz povezanosti 28-dnevnog mortaliteta sa različitim faktorima rizika



Tabela 4-10: Prikaz povezanosti 28-dnevnog mortaliteta sa različitim faktorima rizika (površina ispod ROC krive)

Parametar	Površina ispod krive
APACHE	.752
T6 ScvO2	.461
T6 Laktat	.616
T6 deltaCO2	.509
T0 SOFA total	.768

#### 4.4 Analiza ponavljanih merenja

Vrednosti Pv-aCO<sub>2</sub>, ScvO<sub>2</sub> i serumskog laktata određivane su u vremenu T0, T6 i T12. Uočena je statistički značajna korelacija između vrednosti Pv-aCO<sub>2</sub> i laktata u vremenu T6, Pv-aCO<sub>2</sub> i ScvO<sub>2</sub> u vremenu T0 i T12 kao i laktata i ScvO<sub>2</sub> u vremenu T0 i T12 (Tabele 4-11, 4-12, 4-13).

Tabela 4-11: Prikaz korelacije vrednosti Pv-aCO<sub>2</sub>, laktata u vremenu T0, T6, T12 u odnosu na način prijema. Zvezdicom su označeni koeficijenti korelacije statistički značajno različiti od nule (p<0.05).

Kategorija	Koeficijenti korelacije		
	Pv-aCO <sub>2</sub> vs laktat		
	T0	T6	T12
Ukupno	0.069490	0.203227*	0.125011
iz prijemne ambulante	-0.054940	0.447331*	0.099971
iz poluintenzivne	-0.024482	-0.042436	0.236833
iz druge ustanove	0.325183	0.143761	-0.016016
sa odeljenja	0.223890	-0.129759	0.309072

Tabela 4-12: Prikaz korelacije vrednosti Pv-aCO<sub>2</sub> i ScvO<sub>2</sub> u vremenu T0, T6, T12 u odnosu na način prijema. Zvezdicom su označeni koeficijenti korelacije statistički značajno različiti od nule (p<0.05).

Kategorija	Koeficijenti korelacije		
	<b>Pv-aCO<sub>2</sub> vs ScvO<sub>2</sub></b>		
	T0	T6	T12
Ukupno	-0.409387*	-0.112757	-0.246851*
iz prijemne ambulante	-0.302744	-0.071530	-0.448852*
iz poluintenzivne	-0.531288*	-0.202330	-0.221536
iz druge ustanove	-0.210073	-0.079752	-0.256153
sa odeljenja	-0.552239*	-0.027006	-0.159135

Tabela 4-13: Prikaz korelacije vrednosti ScvO<sub>2</sub> i laktata u vremenu T0, T6, T12 u odnosu na način prijema. Zvezdicom su označeni koeficijenti korelacije statistički značajno različiti od nule (p<0.05).

Kategorija	Koeficijenti korelacije		
	<b>laktat vs ScvO<sub>2</sub></b>		
	T0	T6	T12
Ukupno	-0.267219*	-0.067041	-0.179770*
iz prijemne ambulante	-0.240975	-0.248281	-0.422657*
iz poluintenzivne	-0.248959	0.190994	-0.049664
iz druge ustanove	-0.209706	0.006112	-0.302165
sa odeljenja	-0.428176*	-0.047376	0.063947

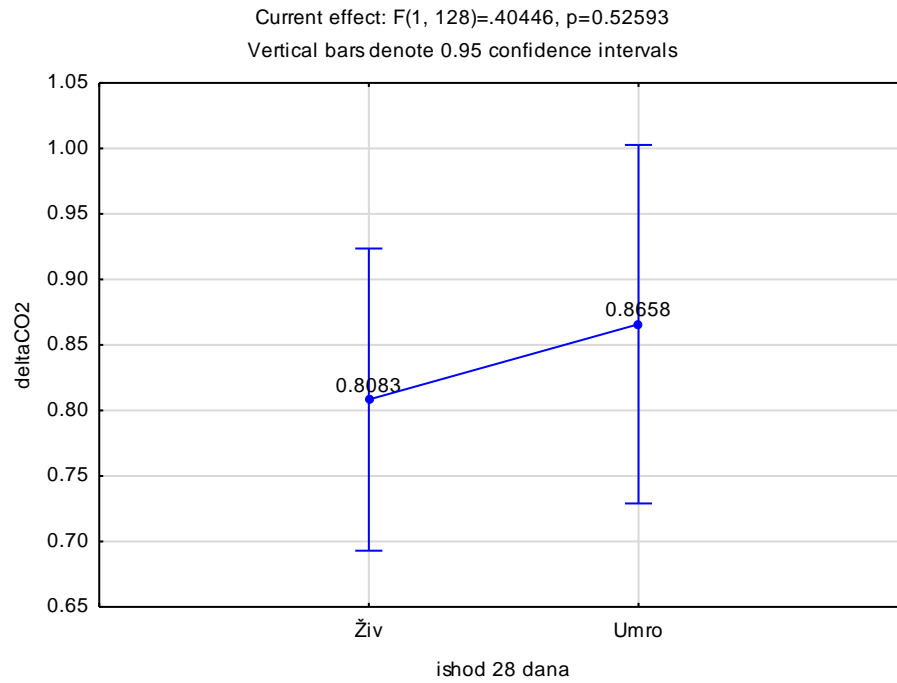
Ponavljana merenja analizirana su primenom Duncan-ovog testa višestrukog poređenja kako bi se utvrdilo da li postoji statistički značajna razlike u prosečnim vrednostima između dva ili više nivoa nekog faktora (grupa) kada je zavisna promenljiva merena u nekoliko vremenskih trenutaka (longitudinalni podaci, merenja nisu nezavisna) posmatranjem:

1. glavnih efekata:
  - faktor, bez obzira na vreme,
  - vreme, bez obzira na faktor,
2. Interakcije faktora i vremena.

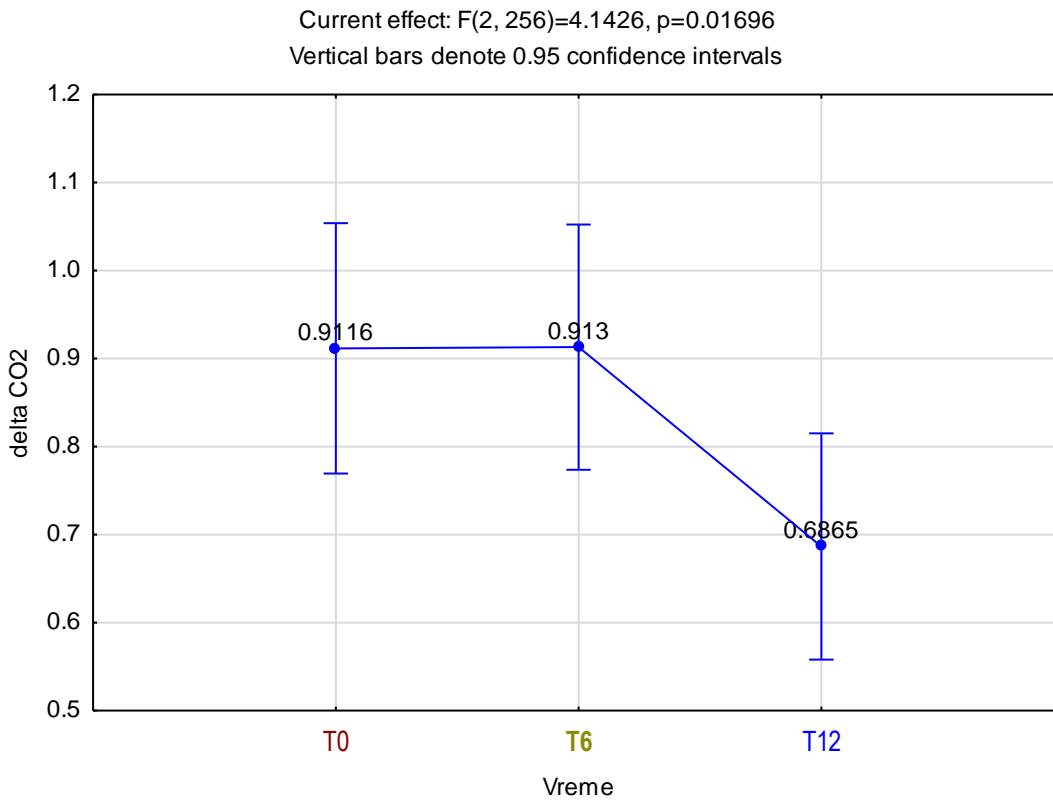
Parametri su analizirani u odnosu na 28-dnevni mortalitet i vrednost delta SOFA.

#### **4.4.1 Venoarterijski gradijent ugljen-dioksida (Pv-aCO<sub>2</sub>)**

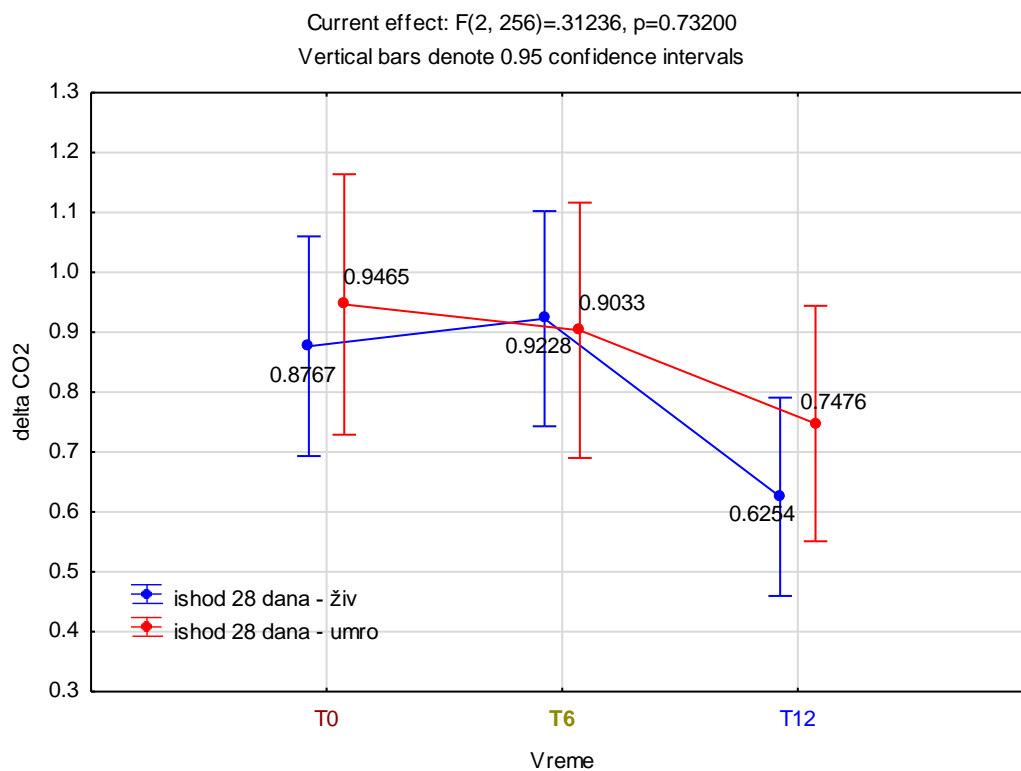
U odnosu na **ishod do 28 dana** nisu uočene statistički značajne razlike ( $p=0.52593$ ) u prosečnim vrednostima Pv-aCO<sub>2</sub> između preživelih i umrlih, ako se sva merenja u tri vremenska momenta posmatraju zajedno. Postojale su statistički značajne razlike ( $p=0.01696$ ) u prosečnim vrednostima Pv-aCO<sub>2</sub> između tri vremenska momenta, ako se svi pacijenti posmatraju zajedno, bez obzira na grupu. Nije postojala statistički značajna interakcija grupe i vremena ( $p=0.7320$ ), odnosno živi i umrli imali su sličnu promenu Pv-aCO<sub>2</sub> u vremenu. (Grafikoni 4-22, 4-23, 4-24)



Grafikon 4-22: Analiza ponavljanih merenja vrednosti Pv-aCO2 u odnosu na faktor ishod do 28 dana (sva merenja u tri vremenska momenta posmatrana zajedno)



Grafikon 4-23: Analiza ponavljanih merenja vrednosti Pv-aCO2 u odnosu na faktor ishod do 28 dana (svi pacijenti posmatrani zajedno, bez obzira na grupu)



Grafikon 4-24: Analiza ponavljanih merenja vrednosti Pv-aCO<sub>2</sub> u odnosu na faktor ishod do 28 dana (pacijenti posmatrani u odnosu na grupu)

Duncan-ovim testom višestrukog poređenja dobijene su vrednosti prikazane u Tabeli 4-14.

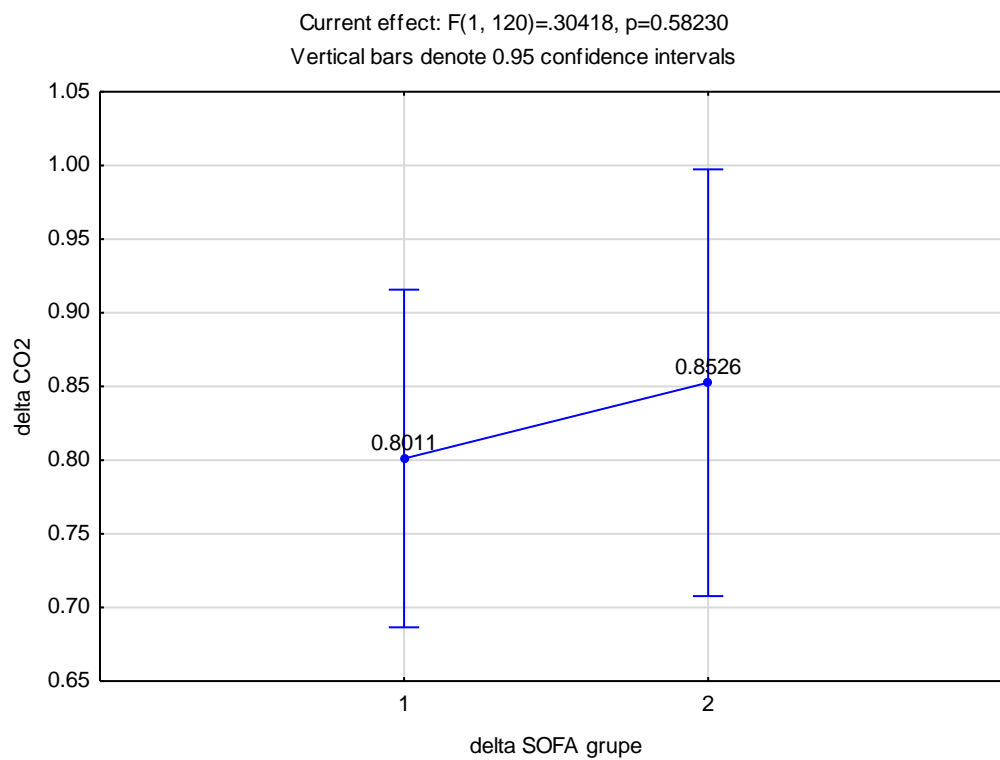
Razlikovale su se prosečne vrednosti :

- druge grupe (2 - Živ, T6) i treće gupe (3 - Živ, T12),
- treće gupe (3 - Živ, T12) i četvrte grupe (4 - Umro, T0).

Tabela 4-14: Prikaz rezultata Duncan-ovog testa višestrukog poređenja vrednosti Pv-aCO2 u odnosu na faktor ishod do 28 dana

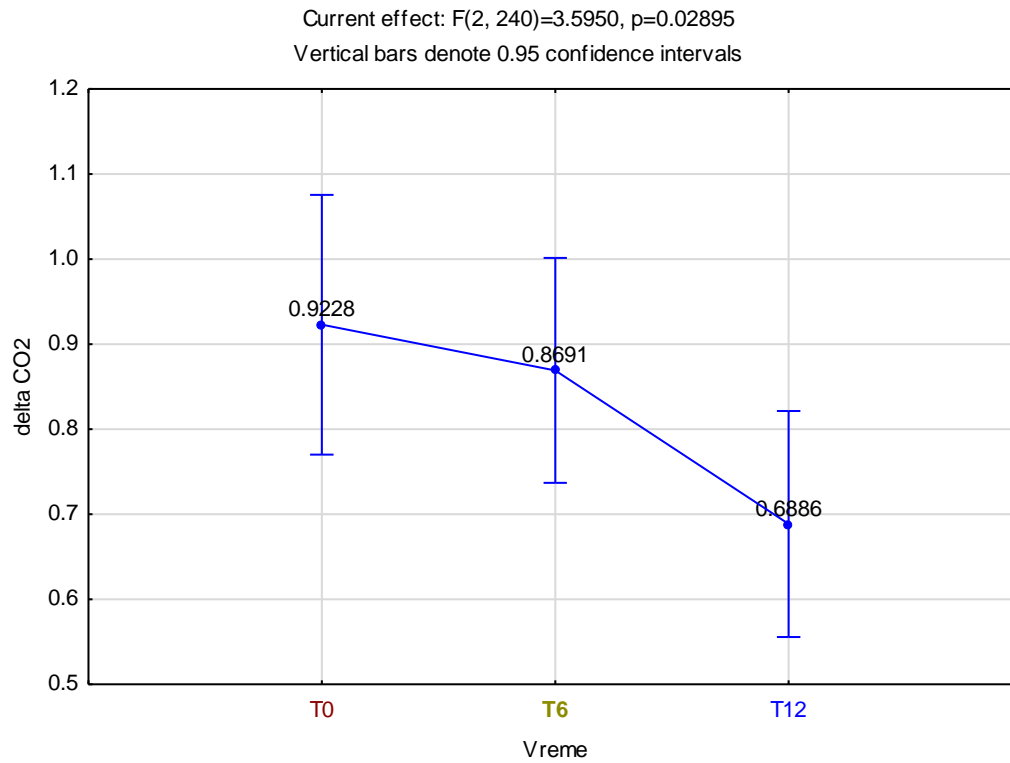
Duncan test; variable DV_1								
Approximate Probabilities for Post Hoc Tests								
Error: Between; Within; Pooled MS = .60365, df = 369.21								
Cell No.	ishod 28 dana	Vreme	1	2	3	4	5	6
1	Preživeli	T0	.87671	0.737826	0.062911	0.652481	0.847344	0.350453
2	Preživeli	T6	0.737826		0.036488*	0.863826	0.888268	0.253606
3	Preživeli	T12	0.062911	0.036488*		0.040109*	0.065615	0.376873
4	Umrli	T0	0.652481	0.863826	0.040109*		0.753828	0.171241
5	Umrli	T6	0.847344	0.888268	0.065615	0.753828		0.254280
6	Umrli	T12	0.350453	0.253606	0.376873	0.171241	0.254280	

Analizom varijanse sa ponovljenim merenjima u odnosu na delta SOFA grupe nisu uočene statistički značajne razlike ( $p=0.58230$ ) u prosečnim vrednostima Pv-aCO2 između dve delta SOFA grupe, ako su sva merenja u tri vremenska momenta posmatrana zajedno. Postojale su statistički značajne razlike ( $p=0.02895$ ) u prosečnim vrednostima Pv-aCO2 između tri vremenska momenta, ako su svi pacijenti posmatrani zajedno, bez obzira na grupu. Nije postojala statistički značajna interakcija grupe i vremena ( $p=0.11985$ ), odnosno dve delta SOFA grupe imale su približno sličnu promenu Pv-aCO2 u vremenu, iako se ovde uočava pad Pv-aCO2 kod prve delta SOFA grupe između vremena T6 i T12. (Grafikoni 4-25, 4-26, 4-27)

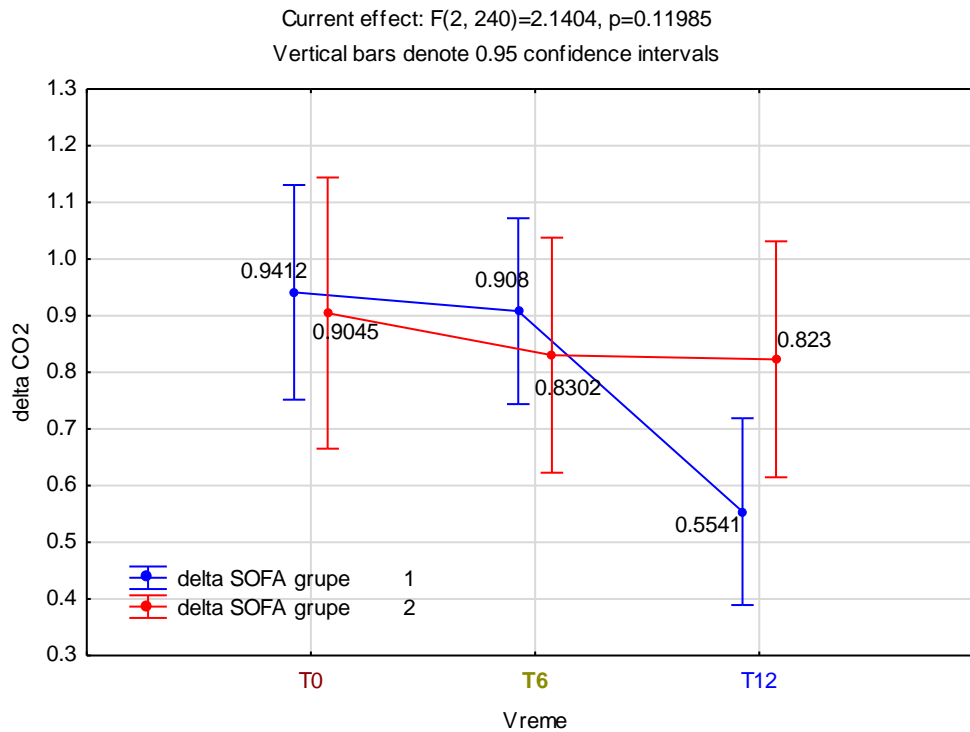


Grafikon 4-25: Analiza ponovljenih merenja vrednosti Pv-aCO<sub>2</sub> u odnosu na delta SOFA (sva merenja u tri vremenska momenta posmatrana zajedno)





Grafikon 4-26: Analiza ponavljanih merenja vrednosti Pv-aCO<sub>2</sub> u odnosu na na delta SOFA (svi pacijenti posmatrani zajedno, bez obzira na grupu)



Grafikon 4-27: Analiza ponavljanih merenja vrednosti Pv-aCO<sub>2</sub> u odnosu na delta SOFA (pacijenti posmatrani u odnosu na grupu)

Da bi se utvrdilo koje se prosečne vrednosti razlikuju međusobno, rađen je Duncan-ov test višestrukog poređenja, a rezultati (p-vrednosti) su dati u Tabeli 4-15.

Razlikuju se prosečne vrednosti :

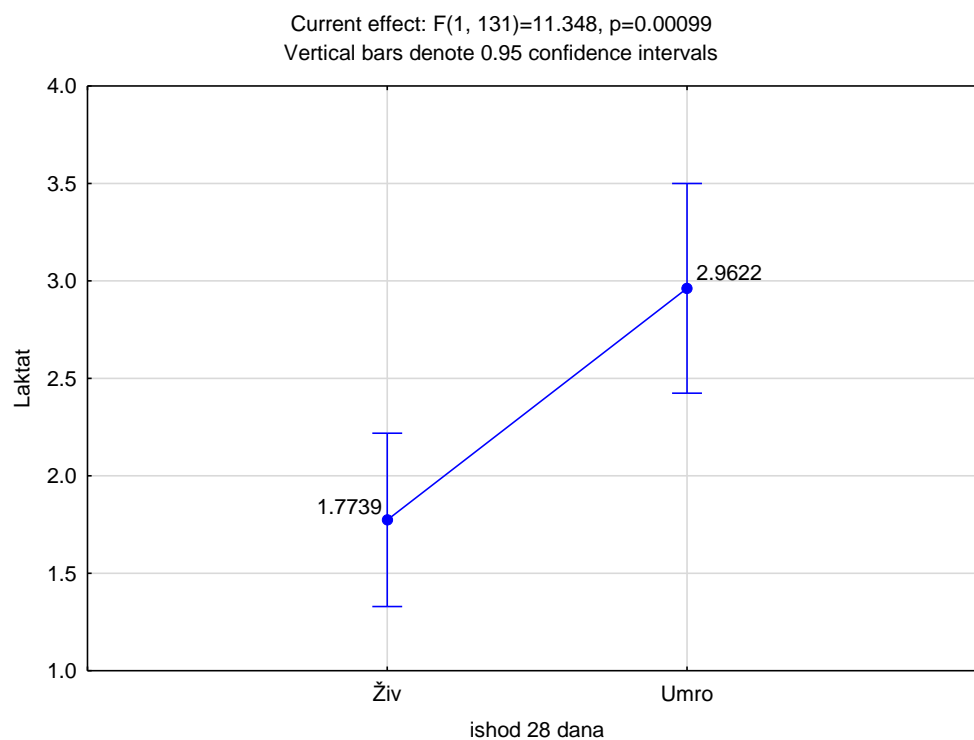
- prve gupe (1 - SOFA 1,T0) i treće gupe (3 - SOFA 1 ,T12),
- druge gupe (2 - SOFA 1, T6) i treće gupe (3 - SOFA 1,T12),
- treće gupe (3 - SOFA 1,T12) i četvrte gupe (4 - SOFA 2 T0).

Tabela 4-15: Prikaz rezultata Duncan-ovog testa višestrukog poređenja vrednosti Pv-aCO2 u odnosu na delta SOFA

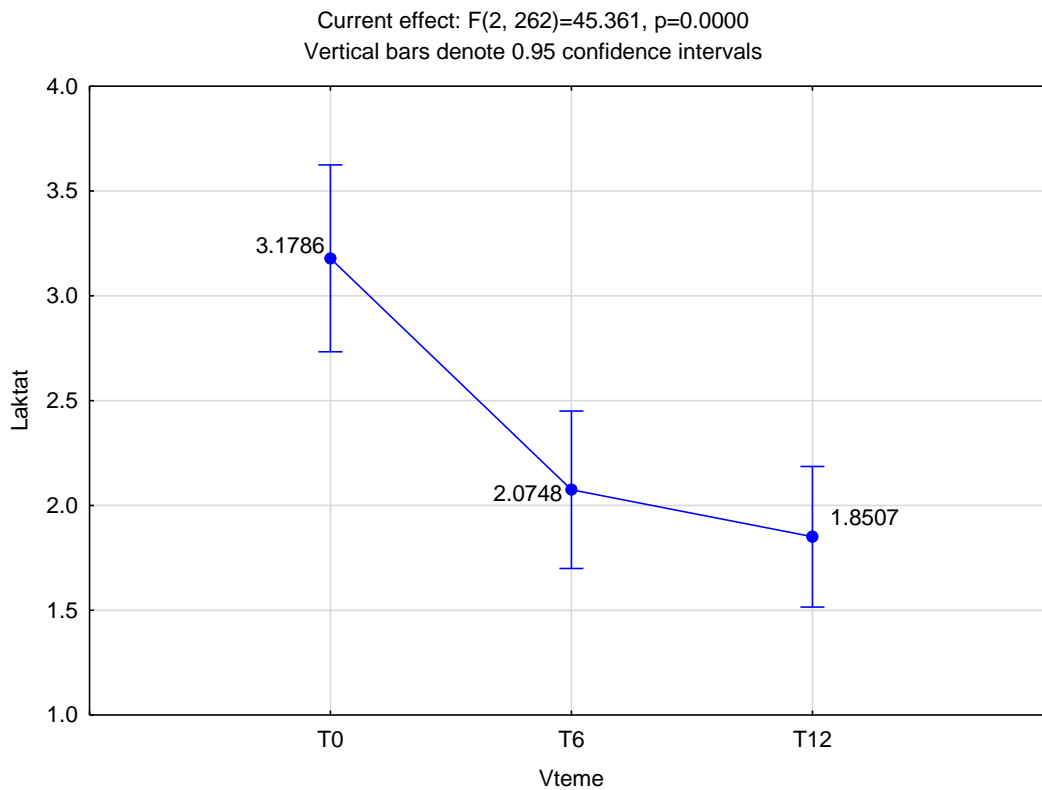
Duncan test; variable DV_1								
Approximate Probabilities for Post Hoc Tests								
Error: Between; Within; Pooled MS = .57417, df = 343.15								
Cell No.	delta SOFA grupe	Vreme	1	2	3	4	5	6
1	1	T0	.94120	.797614	.55413	.90447	.83021	.82298
2	1	T6	0.797614		0.006743*	0.808337	0.481070	0.465868
3	1	T12	0.006743*	0.012541*		0.980027	0.607003	0.590080
4	2	T0	0.808337	0.980027	0.021185*		0.063341	0.056507
5	2	T6	0.481070	0.607003	0.063341	0.566242		0.955442
6	2	T12	0.465868	0.590080	0.056507	0.557171	0.955442	

#### 4.4.2 Laktat

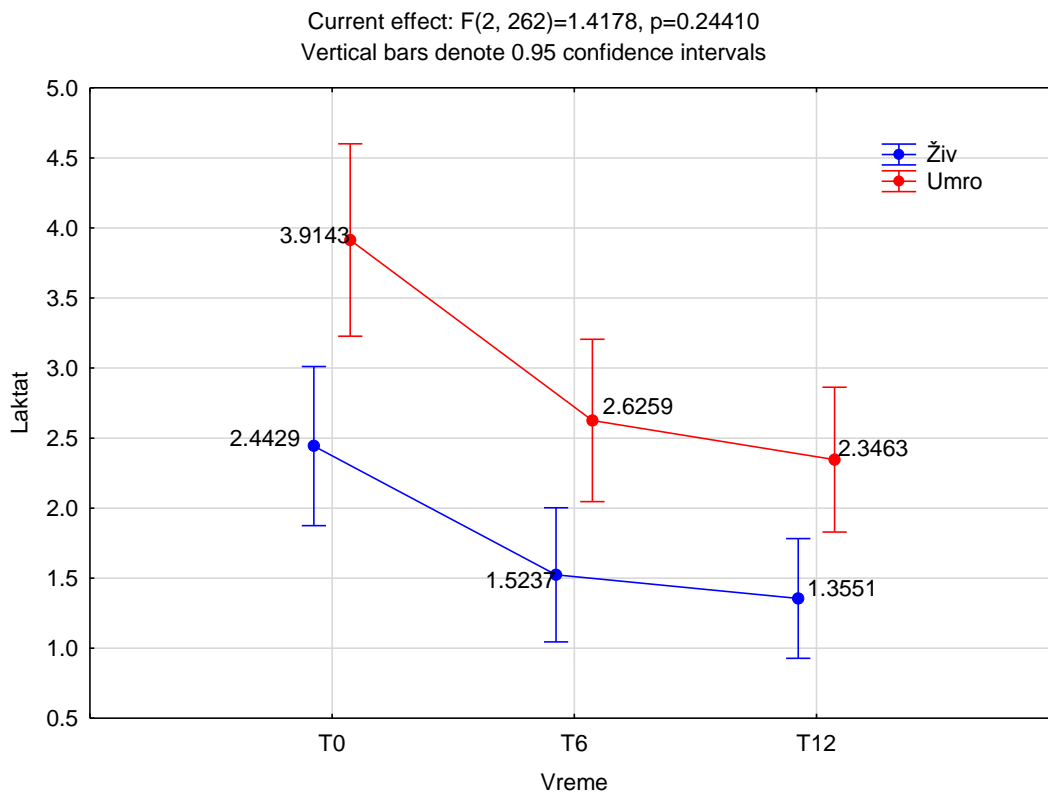
U odnosu na faktor **ishod do 28 dana** postojale su statistički značajne razlike ( $p < 0.001$ ) u prosečnim vrednostima laktata između preživelih i umrlih, ako se sva merenja u tri vremenska momenta posmatraju zajedno. Postojale su statistički značajne razlike ( $p < 0.001$ ) u prosečnim vrednostima laktata između tri vremenska momenta, ako se svi pacijenti posmatraju zajedno, bez obzira na grupu. Nije postojala statistički značajna interakcija grupe i vremena ( $p=0.24$ ), odnosno živi i umrli imaju sličnu promenu laktata u vremenu. (Grafikoni 4-28, 4-29, 4-30)



Grafikon 4-28: Analiza ponavljanih merenja vrednosti laktat u odnosu na faktor ishod do 28 dana (sva merenja u tri vremenska momenta posmatrana zajedno)



Grafikon 4-29: Analiza ponavljanih merenja vrednosti laktata u odnosu na faktor ishod do 28 dana (svi pacijenti posmatrani zajedno, bez obzira na grupu)



Grafikon 4-30: Analiza ponavljanih merenja vrednosti laktata u odnosu na faktor ishod do 28 dana (pacijenti posmatrani u odnosu na grupu)

Da bi se utvrdilo koje se prosečne vrednosti razlikuju međusobno, rađen je Duncan-ov test višestrukog poređenja, rezultati (p-vrednosti) su date u Tabeli 4-16.

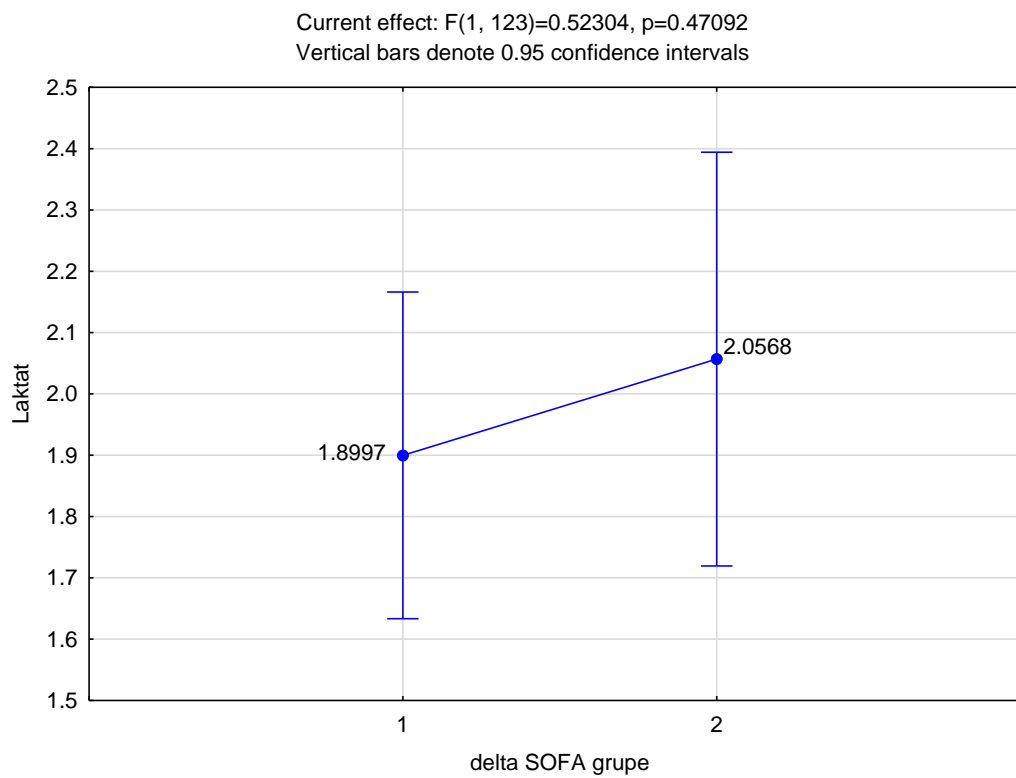
Razlike su postojale između prosečnih vrednosti :

- prva grupa od druge, treće i četvrte,
- druga grupa od prve, četvrte, pete i šeste,
- treća od prve, četvrte, pete i šeste,
- četvrta od svih ostalih,
- peta od druge, treće, četvrte,
- šesta od druge, treće, četvrte.

Tabela 4-16: Prikaz rezultata Duncan-ovog testa višestrukog poređenja vrednosti laktata u odnosu na faktor ishod do 28 dana

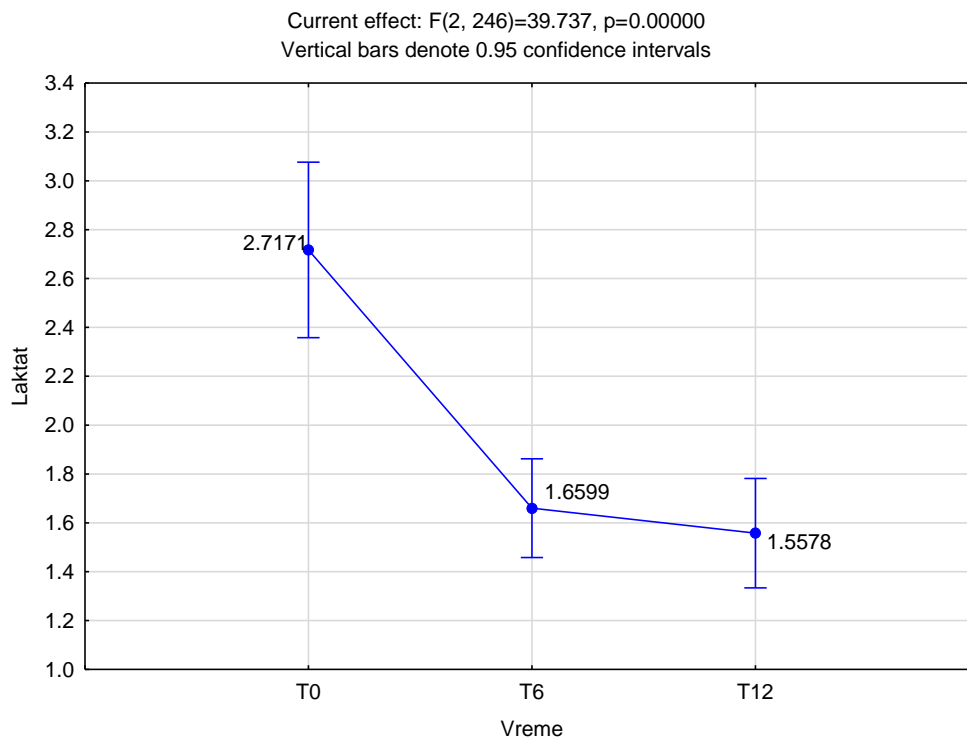
Duncan test; variable DV_1								
Approximate Probabilities for Post Hoc Tests								
Error: Between; Within; Pooled MS = .60365, df = 369.21								
Cell No.	ishod 28 dana	Vreme	1 2.4429	2 1.5237	3 1.3551	4 3.9143	5 2.6259	6 2.3463
1	Preživeli	T0		0.000030*	0.000003*	0.000269*	0.641105	0.805632
2	Preživeli	T6	0.000030*		0.424452	0.000004*	0.008648*	0.036148*
3	Preživeli	T12	0.000003*	0.424452		0.000004	0.002665*	0.015670*
4	Umrli	T0	0.000269*	0.000004*	0.000004*		0.000009*	0.000003*
5	Umrli	T6	0.641105	0.008648*	0.002665*	0.000009*		0.213484
6	Umrli	T12	0.805632	0.036148*	0.015670*	0.000003*	0.213484	

Analizom varijanse sa ponovljenim merenjima za promenljivu laktat u odnosu na delta SOFA grupe nisu postojale statistički značajne razlike ( $p=0.47092$ ) u prosečnim vrednostima laktata između dve delta SOFA grupe, ako se sva merenja u tri vremenska momenta posmatraju zajedno. Postojale su statistički značajne razlike ( $p < 0.001$ ) u prosečnim vrednostima laktata između tri vremenska momenta, ako su svi pacijenti posmatrani zajedno, bez obzira na grupu. Nije utvrđena statistički značajna interakcija grupe i vremena ( $p=0.68968$ ), odnosno dve delta SOFA grupe imaju približno sličnu promenu laktata u vremenu .(Grafikon 4-31, 4-32, 4-33)

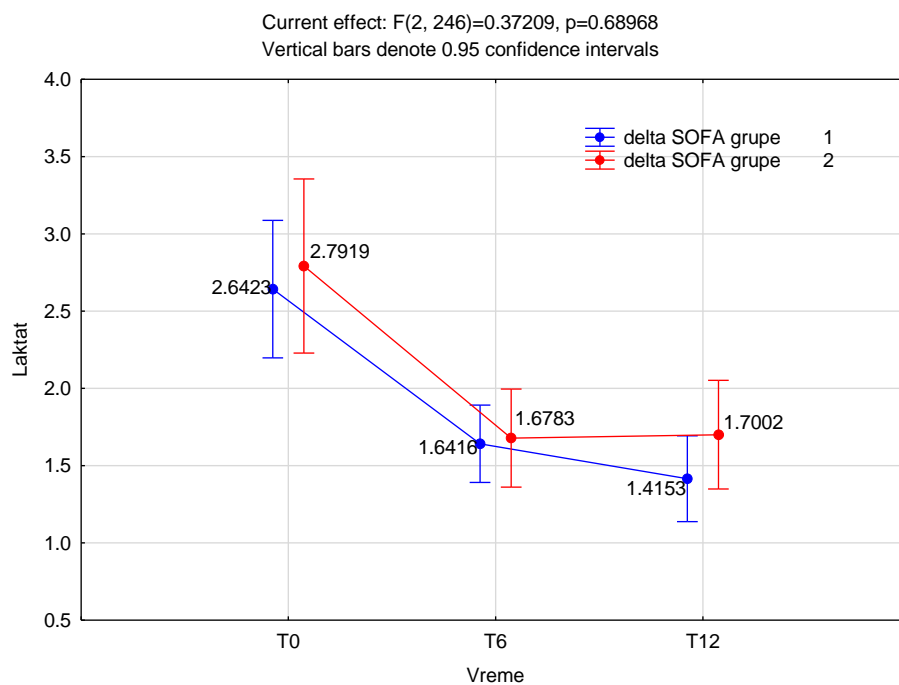


Grafikon 4-31: Analiza ponavljanih merenja vrednosti laktata u odnosu na delta SOFA (sva merenja u tri vremenska momenta posmatrana zajedno)





Grafikon 4-32: Analiza ponavljanih merenja vrednosti laktata u odnosu na na delta SOFA (svi pacijenti posmatrani zajedno, bez obzira na grupu)



Grafikon 4-33: Analiza ponavljanih merenja vrednosti laktata u odnosu na delta SOFA(pacijenti posmatrani u odnosu na grupu)

Da bi se utvrdilo koje se prosečne vrednosti razlikuju međusobno, rađen je Duncan-ov test višestrukog poređenja, a rezultati (p-vrednosti ) su date u Tabeli 4-17.

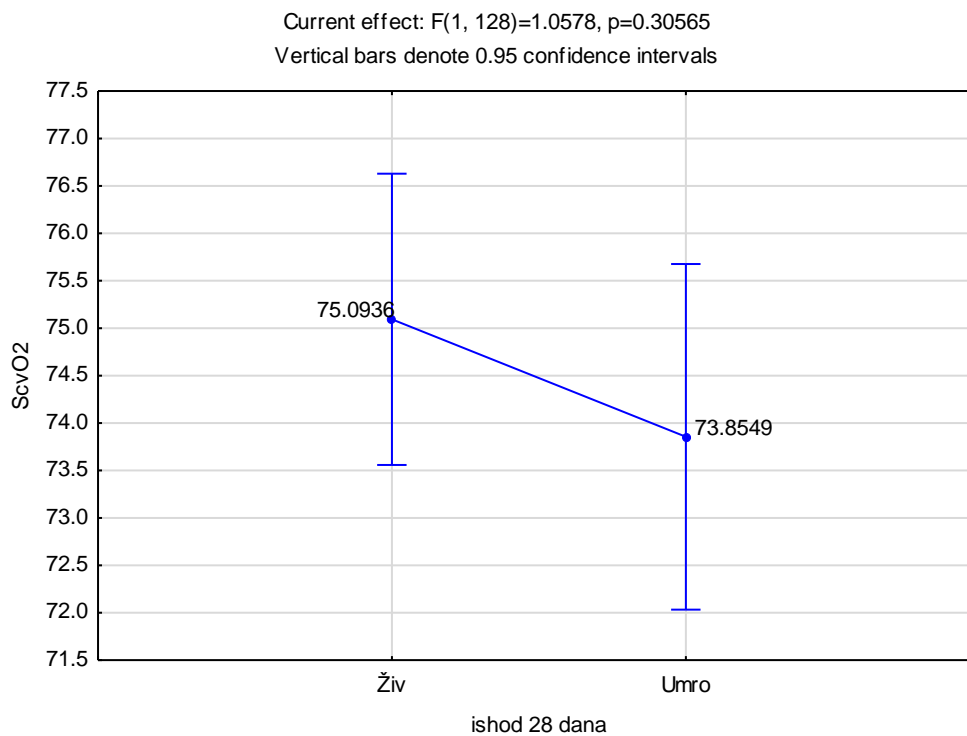
Tabela 4-17: Prikaz rezultata Duncan-ovog testa višestrukog poređenja vrednosti laktata u odnosu na delta SOFA

Duncan test; variable DV_1								
Approximate Probabilities for Post Hoc Tests								
Error: Between; Within; Pooled MS = 2.2121, df = 264.10								
Cell No.	delta SOFA grupe	Vreme	1 2.6423	2 1.6416	3 1.4153	4 2.7919	5 1.6783	6 1.7002
1	1	T0		0.000004*	0.000004*	0.584583	0.000623*	0.000578*
2	1	T6	0.000004*		0.266623	0.000066*	0.893059	0.841832
3	1	T12	0.000004*	0.266623		0.000005*	0.368528	0.349687
4	2	T0	0.584583	0.000066*	0.000005*		0.000003*	0.000011*
5	2	T6	0.000623*	0.893059	0.368528	0.000003*		0.914470
6	2	T12	0.000578*	0.841832	0.349687	0.000011*	0.914470	

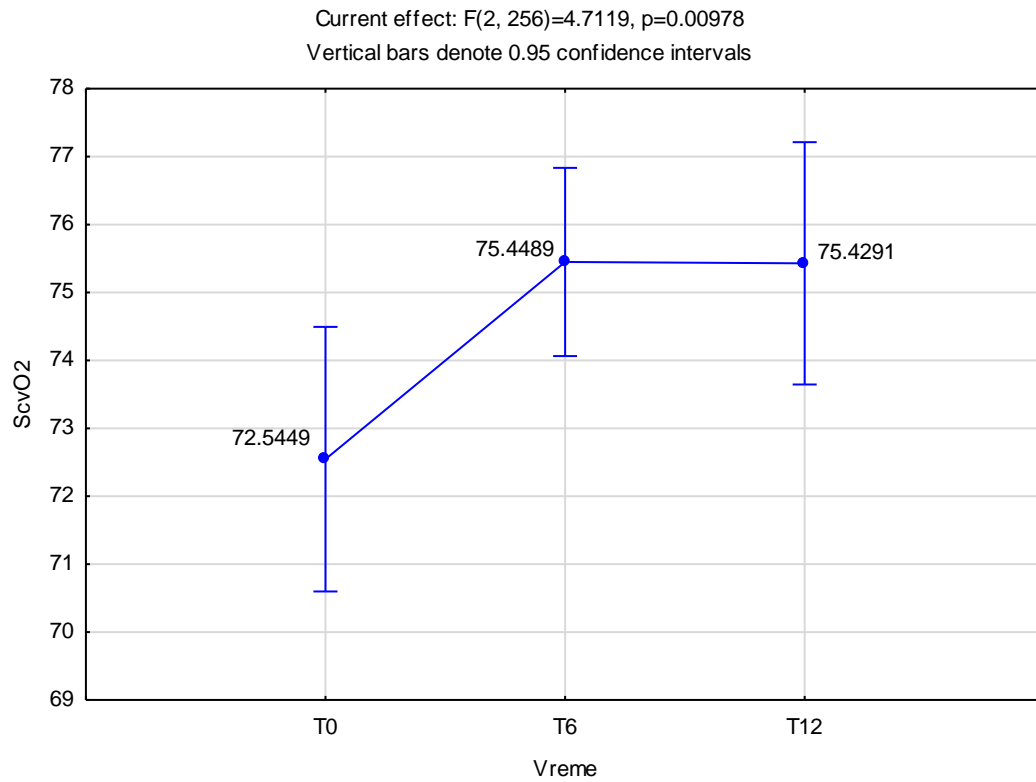
#### 4.4.3 Saturacija mešane venske krvi kiseonikom (ScvO2)

Analizom varijanse sa ponovljenim merenjima za promenljivu ScvO2 u odnosu na faktor- ishod do 28 dana, koji ima dve grupe - umro i živ, nije postojala statistički značajna razlika (p=0.30565) u prosečnim vrednostima ScvO2 između preživelih i umrlih, ako se sva merenja u tri vremenska momenta posmatraju zajedno. Postojale su statistički značajne razlike (p=0.00978) u

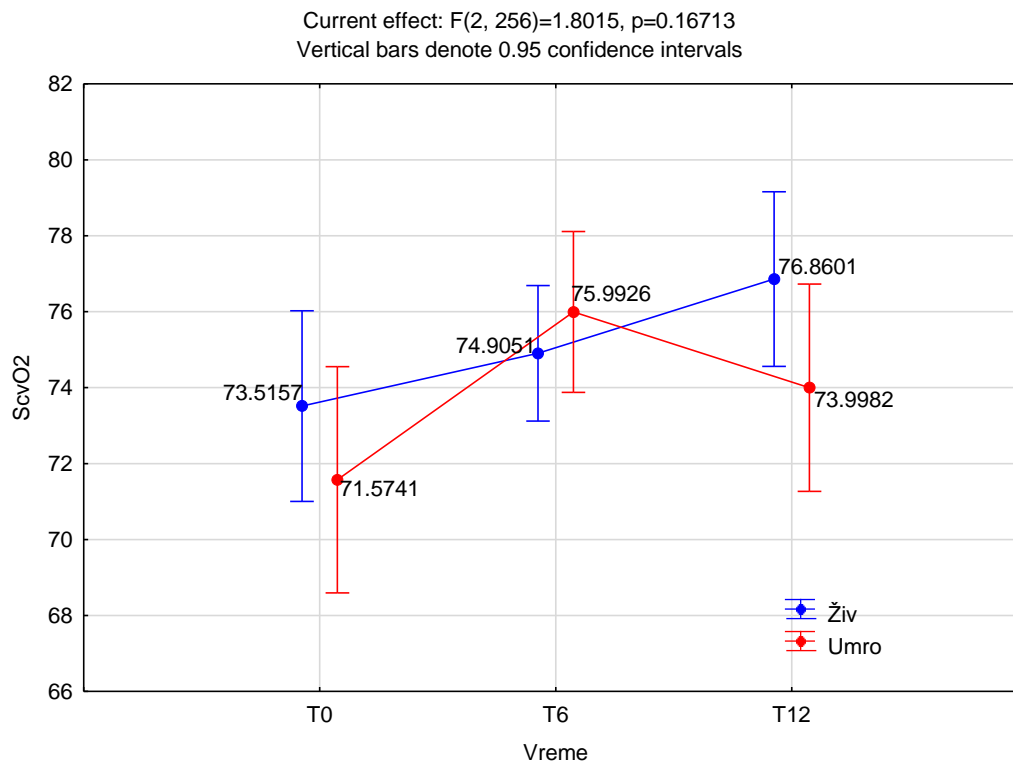
prosečnim vrednostima ScvO<sub>2</sub> između tri vremenska momenta, ako su svi pacijenti posmatrani zajedno, bez obzira na grupu. Nije postojala statistički značajna interakcija grupe i vremena (p=0.16713), odnosno preživeli i umrli imli su sličnu promenu ScvO<sub>2</sub> u vremenu. (Grafikon 4-34, 4-35, 4-36)



Grafikon 4-34: Analiza ponavljanih merenja vrednosti ScvO<sub>2</sub> u odnosu na faktor ishod do 28 dana (sva merenja u tri vremenska momenta posmatrana zajedno)



Grafikon 4-35: Analiza ponavljanih merenja vrednosti ScvO2 u odnosu na faktor ishod do 28 dana (svi pacijenti posmatrani zajedno, bez obzira na grupu)



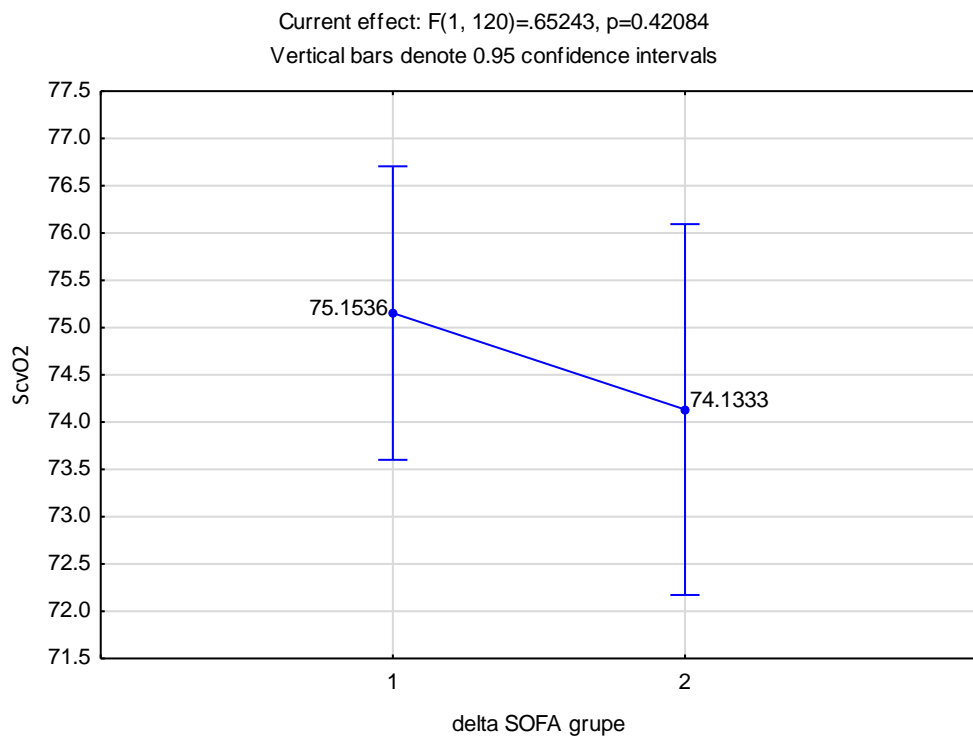
Grafikon 4-36: Analiza ponavljanih merenja vrednosti ScvO<sub>2</sub> u odnosu na faktor ishod do 28 dana (pacijenti posmatrani u odnosu na grupu)

Da bi se utvrdilo koje se prosečne vrednosti razlikuju međusobno, rađen je Duncan-ov test višestrukog poređenja, a rezultati (p-vrednosti) su dati u Tabeli 4-18.

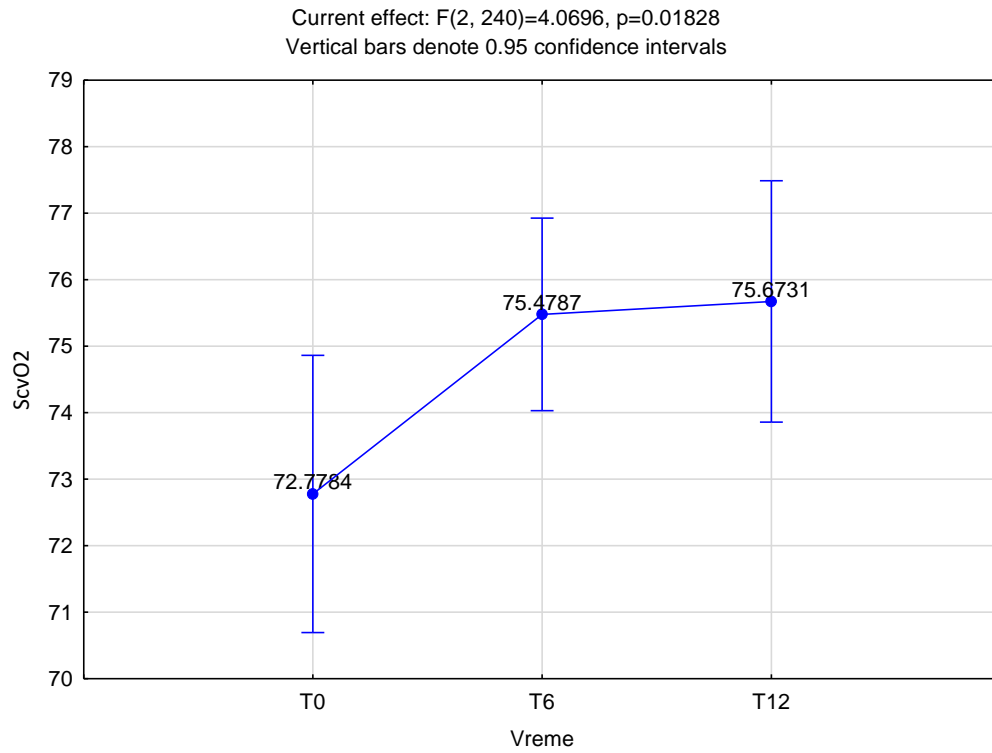
Tabela 4-18: Prikaz rezultata Duncan-ovog testa višestrukog poređenja vrednosti ScvO2 u odnosu na ishod do 28 dana

Duncan test; variable DV_1								
Approximate Probabilities for Post Hoc Tests								
Error: Between; Within; Pooled MS = 95.677, df = 350.69								
Cell No.	ishod 28 dana	Vreme	1 73.516	2 74.905	3 76.860	4 71.574	5 75.993	6 73.998
1	Preživeli	T0		0.398931	0.051376	0.264733	0.198439	0.781672
2	Preživeli	<b>T6</b>	0.398931		0.233377	0.080388	0.532200	0.602378
3	Preživeli	T12	0.051376	0.233377		<b>0.005851*</b>	0.618254	0.135486
4	Umrli	T0	0.264733	0.080388	<b>0.005851*</b>		<b>0.008468*</b>	0.137850
5	Umrli	<b>T6</b>	0.198439	0.532200	0.618254	<b>0.008468*</b>		0.223929
6	Umro	T12	0.781672	0.602378	0.135486	0.137850	0.223929	

Analizom varijanse sa ponovljenim merenjima za promenljivu **ScvO2 u odnosu na delta SOFA grupe** nije utvrđena statistički značajna razlika ( $p=0.42084$ ) u prosečnim vrednostima ScvO2 između dve delta SOFA grupe, ako se sva merenja u tri vremenska momenta posmatraju zajedno. Postojala je statistički značajna razlika ( $p=0.01828$ ) u prosečnim vrednostima ScvO2 između tri vremenska momenta, ako se svi pacijenti posmatraju zajedno, bez obzira na grupu. Nije utvrđena statistički značajna interakcija grupe i vremena ( $p=0.11689$ ), odnosno dve delta SOFA grupe imale su približno sličnu promenu ScvO2 u vremenu. Druga delta SOFA grupa ima pad vrednosti ScvO2 od T6 do T12 momenta. (Grafikon 4-37, 4-38, 4-39)

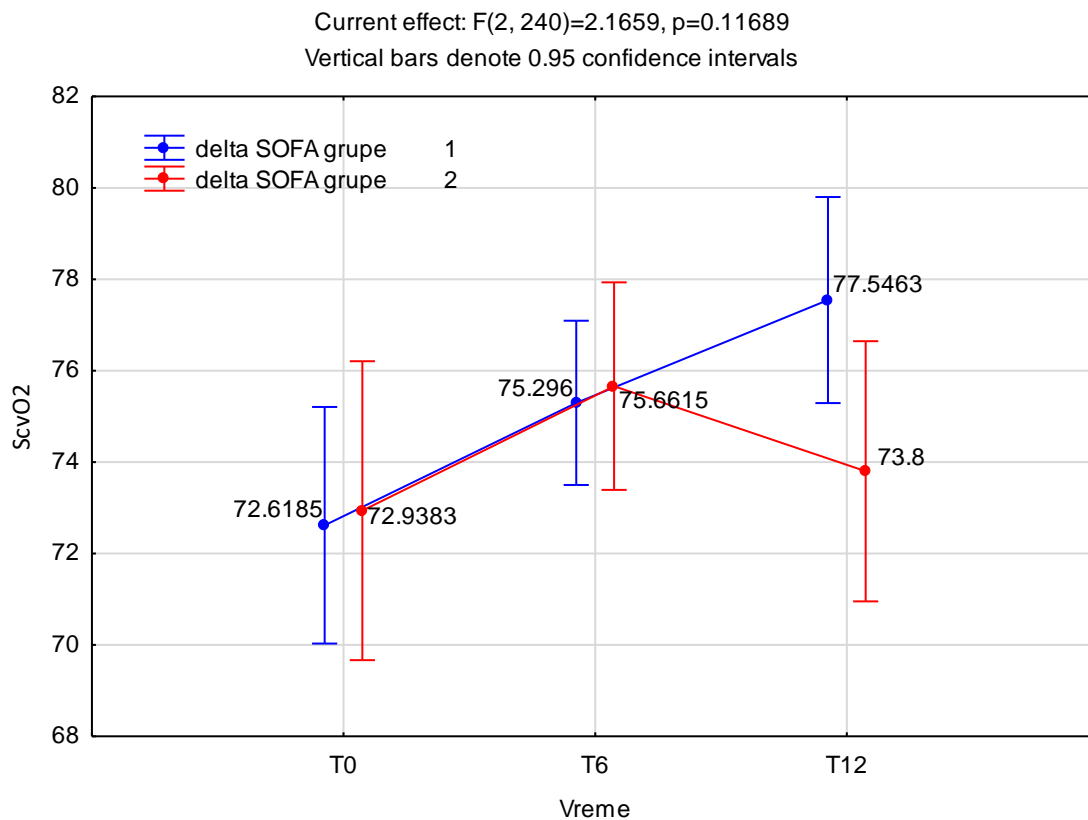


Grafikon 4-37: Analiza ponavljanih merenja vrednosti ScvO2 u odnosu na delta SOFA (sva merenja u tri vremenska momenta posmatrana zajedno)



Grafikon 4-38: Analiza ponavljanih merenja vrednosti ScvO2 u odnosu na delta SOFA (svi pacijenti posmatrani zajedno, bez obzira na grupu)





Grafikon 4-39: Analiza ponavljanih merenja vrednosti laktata u odnosu na delta SOFA (pacijenti posmatrani u odnosu na grupu)

Da bi se utvrdilo koje se prosečne vrednosti razlikuju međusobno, rađen je Duncan-ov test višestrukog poređenja, a rezultati (p-vrednosti) su dati u Tabeli 4-19.

Razlikuju se prosečne vrednosti :

- prva grupa se razlikovala od treće,
- četvrta grupa se razlikovala od treće.

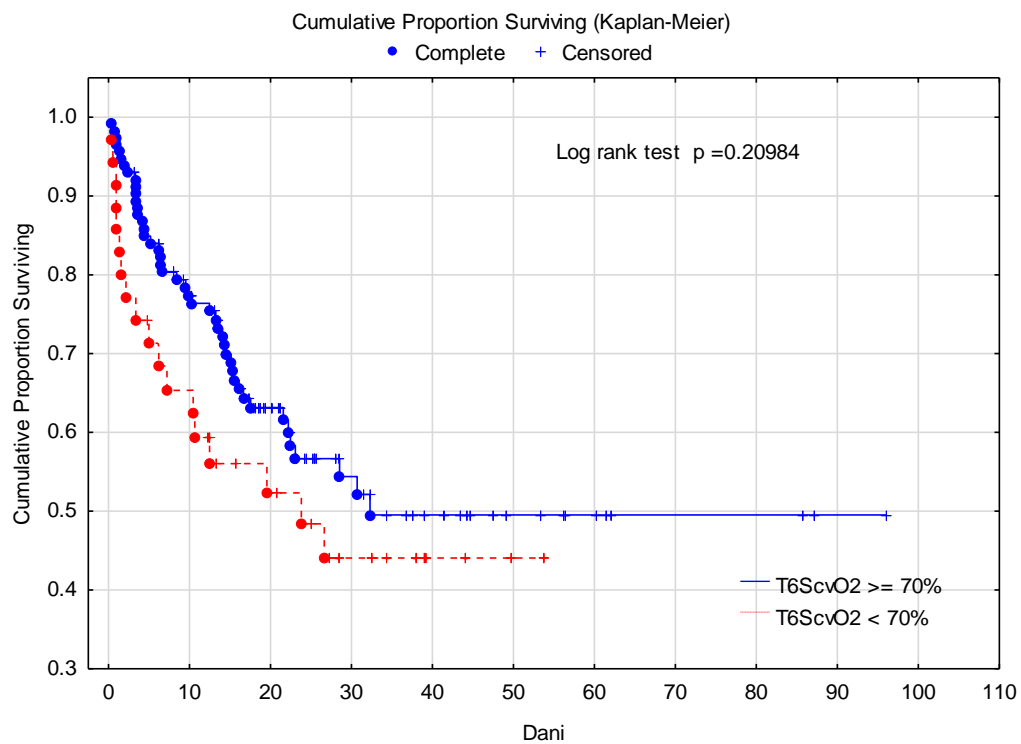
Tabela 4-19: Prikaz rezultata Duncan-ovog testa višestrukog poređenja vrednosti ScvO<sub>2</sub> u odnosu na delta SOFA

Duncan test; variable DV_1								
Approximate Probabilities for Post Hoc Tests								
Error: Between; Within; Pooled MS = 95.674, df = 327.47								
Cell No.	delta SOFA grupe	Vreme	1 72.619	2 75.296	3 77.546	4 72.938	5 75.661	6 73.800
1	1	T0		0.129408	0.005242*	0.860524	0.139315	0.544792
2	1	T6	0.129408		0.187254	0.223856	0.840830	0.411019
3	1	T12	0.005242*	0.187254		0.021587*	0.300314	0.059021
4	2	T0	0.860524	0.223856	0.021587*		0.122752	0.591158
5	2	T6	0.139315	0.840830	0.300314	0.122752		0.276791
6	2	T12	0.544792	0.411019	0.059021	0.591158	0.276791	

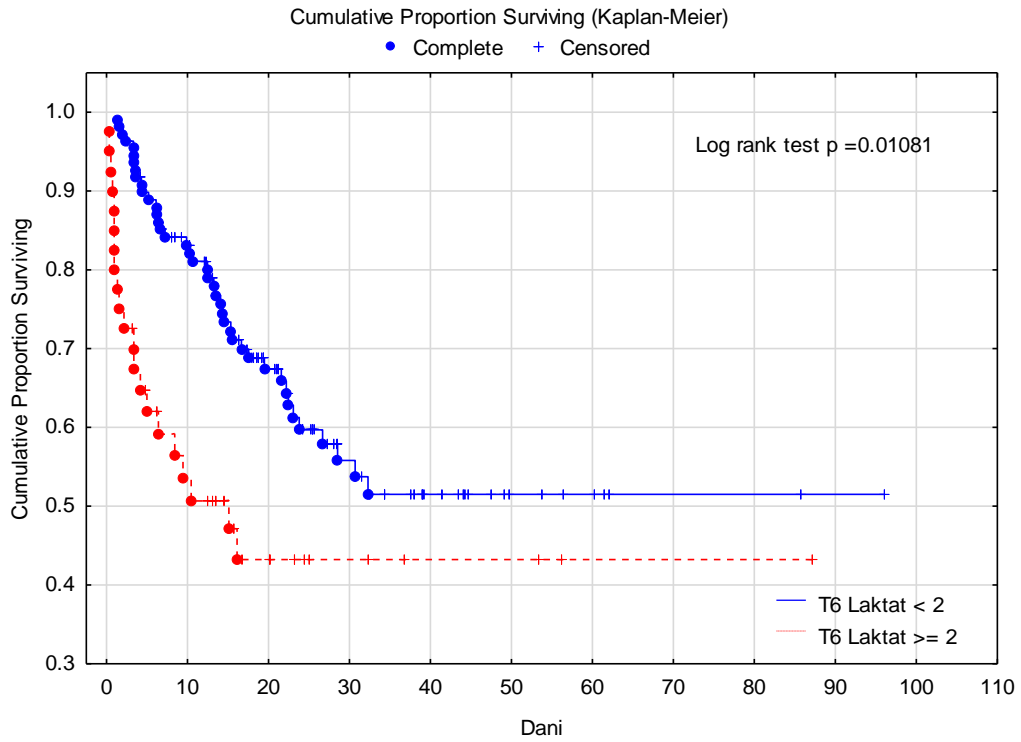
#### 4.5 Analiza preživljavanja

Za poređenje vremena preživljavanja između različitih grupa korišćene su Kaplan-Meier-ove krive, log rank i Peto test. Ispitivana je povezanost vremena preživljavanja s vrednostima ScvO<sub>2</sub>, serumskog laktata i Pv-aCO<sub>2</sub> u vremenu T6.

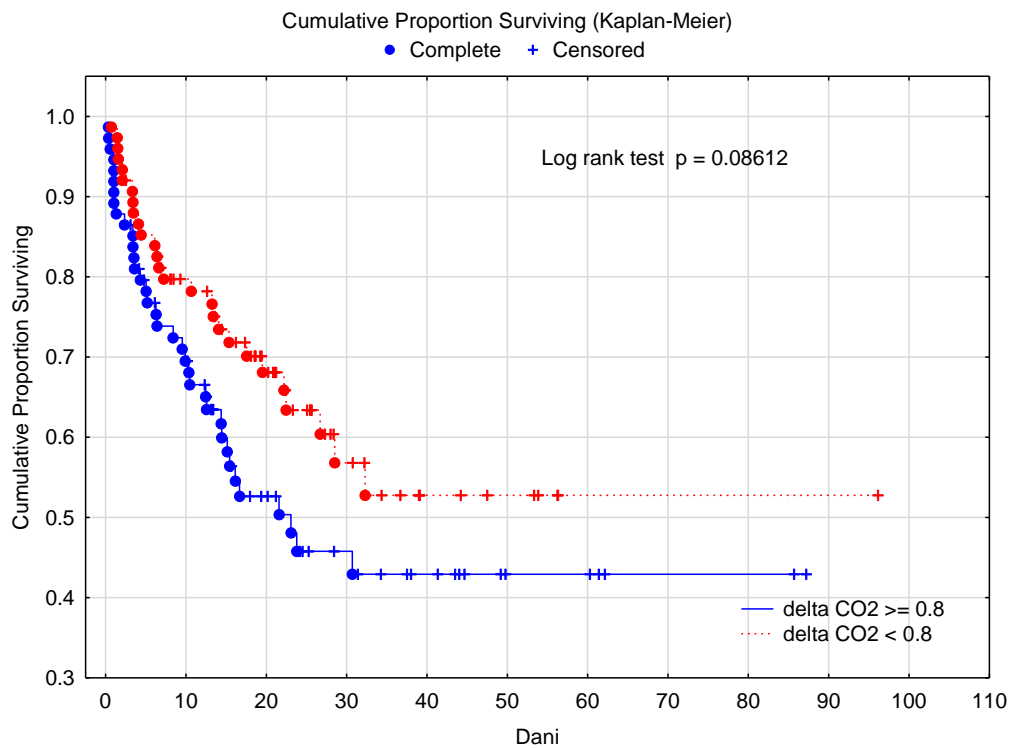
Log rank testom nisu utvrđene statistički značajne razlike u vremenu preživljavanja u zavisnosti od vrednosti ScvO<sub>2</sub>, Pv-aCO<sub>2</sub>, dok je utvrđena statistički značajna razlika u vremenu preživljavanja u zavisnosti od vrednosti serumskog laktata (Grafikoni 4-40, 4-41, 4-42).



Grafikon 4-40: Prikaz krive preživljavanja u odnosu na vrednost ScvO<sub>2</sub> u vremenu T6



Grafikon 4-41: Prikaz krive preživljavanja u odnosu na vrednost serumskog laktata u vremenu T6



Grafikon 4-42: Prikaz krive preživljavanja u odnosu na vrednost Pv-aCO2 u vremenu T6

Povezanost vremena peživljavanja sa različitim faktorima rizika je modelirana Cox-ovom regresijom. Najbolji model je biran pomoći Akaike informacionog kriterijuma (Tabela 4-20).

Tabela 4-20: Povezanost vremena preživljavanja sa različitim faktorima rizika (Cox-ova regresija)

Promenljiva	B	St.Err.	P value	Hazard Ratio	95% Hazard Ratio CI	
T0SOFA skor	0.136885	0.045352	0.002542	1.146696	1.049168	1.253291
Charlson skor	0.163282	0.061707	0.008143	1.177369	1.043248	1.328733
T6Laktat	0.245087	0.069578	0.000428	1.277733	1.114847	1.464417
T6Pv-aCO2	0.029790	0.173107	0.863367	1.030238	0.733819	1.446393
T6ScvO2	0.014408	0.016498	0.382495	1.014513	0.982232	1.047854
Način prijema						
iz prijemne ambulante	0.240576	0.233443	0.302748	1.271982	0.670517	3.938168
sa odeljenja	0.004352	0.209121	0.983396	1.004361	0.555930	2.450493
iz poluintenzivne	-0.094692	0.248553	0.703223	0.909653	0.439579	2.542192

Veći SOFA skor u vremenu T0, Charlson skor, serumski laktat, Pv-aCO2 i niži ScvO2 u vremenu T6 bili su povezani sa lošijim preživljavanjem.

Pacijenti premešteni iz poluintenzivne jedinice imali su bolje preživljavanje u poređenju sa pacijentima koji su primljeni iz prijemne ambulante ili premešteni iz druge ustanove i sa odeljenja. Za kategorijalnu promenljivu 'način prijema' je kao referentna vrednost uzeta vrednost 'prijema iz druge ustanove'.

Parametri T0 SOFA, Charlson skor i T6 laktat su na osnovu vrednosti  $p < 0,05$  zadržani u modelu, nakon čega se dobijaju koeficijenti prikazani u Tabeli 4-21.

Tabela 4-21: Povezanost vremena preživljavanja sa različitim faktorima rizika (Cox-ova regresija)

Promenljiva	B	St.Err.	P value	Hazard Ratio	95% CI za Hazard Ratio	
T0SOFA skor	0.143822	0.041805	0.000581	1.154679	1.063840	1.253274
Charlson skor	0.132417	0.054944	0.015950	1.141585	1.025038	1.271383
T6Laktat	0.247270	0.066537	0.000202	1.280525	1.123962	1.458898

Kao kriterijum za kvalitet slaganja modela sa podacima uzet je Akaike informacijski kriterijum, koji je za prvi model jednak 527.0927, a za drugi 520.2738, što ukazuje na prednost drugog modela.

## 5 Diskusija

Pored napretka u metodama dijagnostike, lečenja, boljem monitoringu, sepsa i septični šok su i dalje udruženi s visokim mortalitetom, a broj intervencija koje su jasno povezane sa smanjenjem mortaliteta je mali. Troškovi lečenja u intenzivnoj jedinici čine oko 20% ukupnih hospitalnih troškova i finansijski efekti intervencija za koje nema dokaza o efikasnosti mogu imati veliki značaj. (103).

Pacijenti u intenzivnim jedinicama često umiru, ne zbog nemogućnosti da se izbore sa infekcijom, nego zbog neadekvatnog odgovora organizma na infekciju. Primena potpornih mera udružena je s rizikom od dodatnog oštećenja (npr. ventilatorom indukovano oštećenje pluća, dijalizom indukovano oštećenje bubrežne funkcije).(103) S obzirom da uzrok smrti i patološki proces, koji vodi smrtnom ishodu u sepsi nisu u potpunosti razjašnjeni, nije ispravno ni pretpostaviti da će intervencija za koju nije jasno da li utiče na ovaj proces, voditi smanjenju mortaliteta.

Studije u intenzivnim jedinicama obično uzimaju 28-dnevni mortalitet kao meru ishoda bolesti. (103) Smrtni ishod tokom tog perioda mera je uspeha lečenja. S druge strane, životno ugroženi bolesnici pacijenti mogu zbog pridruženih bolesti umreti i ranije, nezavisno od primarne bolesti koja je bila razlog prijema.

Krive preživljavanja pružaju korisnu informaciju o efektima terapije, ali etičko je pitanje da li je prolongirano preživljavanje poželjno za pacijenta za koga, zbog težine bolesti ili komorbiditeta, postoji velika verovatnoća da nikada neće napustiti intenzivnu jedinicu. Takođe, za preživjele pacijente, na dužinu preživljavanja nakon otpusta ne mora značajno uticati terapija primenjena tokom njihovog boravka u intenzivnoj jedinici. S obzirom na ove nedostatke, regulatorne agencije, kao što je FDA (*“Food and Drug Administration”*) dovode u pitanje vodeće mesto mortaliteta kao mere ishoda lečenja.(103) Kao značajnije uzimaju se mere morbiditeta specifičnog za intenzivnu jedinicu, kao što su težina multiorganske disfunkcije, dužina hospitalizacije, dani mehaničke ventilacije, primena kontinuiranih postupaka zamene bubrežne funkcije.

Radna grupa za sepsu pri Evropskom udruženju za intenzivnu medicinu 1994. godine kreirala je tzv. *“Sepsis-related Organ Failure Assessment”* (SOFA) bodovni sistem, kasnije nazvan



“*Sequential Organ Failure Assessment*”, s obzirom da njegova primena nije bila ograničena samo na sepsu.(6) Razlog je bila potreba da se na jednostavan i objektivan način opiše organska disfunkcija u rasponu od lake do teške, njena evolucija u vremenu za primenu u kliničkim studijama i u svakodnevnoj praksi.

Razvoj organske disfunkcije nije statičan, nego se menja u vremenu. S obzirom na različitu dinamiku u vremenu za disfunkcije pojedinih organskih sistema računa se najveća vrednost SOFA skora (tzv ”SOFA max”), koji predstavlja zbir maksimalnih vrednosti tj. magnituda organske disfunkcije za svaki organski sistem, najčešće unutar prvih 48h od prijema.(34) Dnevnom evaluacijom mogla bi se potceniti ukupna količina organske disfunkcije koja se razvila kod pacijenta čime bi se potcenio kumulativni intenzitet poremećaja kome je pacijent bio izložen.

Primenom SOFA bodovnog sistema u predikciji ishoda moguće je bolje prikazati dinamiku poremećaja uključujući efekte terapije, u poređenju s tradicionalnim, statičkim modelima predikcije. Iako se i APACHE II bodovni sistem može koristiti, njegova primena kao dinamičkog bodovnog sistema nije dokazana.(23) Kao nedostatak SOFA bodovnog sistema navodi se procena kardiovaskularne disfunkcije prema primeni vazopresora i inotropa, s obzirom da se izbegava primena kriterijuma povezanih s terapijom koja može biti specifična za instituciju. I pored ovog ograničenja, pretpostavlja se da uticaj lokalnih protokola nema veliki značaj, s obzirom na postojanje dovoljno širokih kategorija.(23) Takođe, procenu neurološkog statusa u okviru SOFA bodovnog sistema otežava primena sedacije kod životno ugroženih bolesnika. (104)

Prosečna vrednosti APACHE II skora od  $21.5 \pm 7.2$  u našoj grupi pacijenata visoka je, čak i u poređenju sa studijama pacijenata sa septičnim šokom i s tim u vezi može biti i nešto veći prosečni mortalitet (42%) u poređenju s ovim studijama.(85) (Tabela 5-1)

Tabela 5-1: Karakteristike pacijenata i njihov mortalitet u studijama pacijenata sa sepsom. (Angus DC, Barnato AE, Bell D, Bellomo R, Chong CR, Coats TJ, et al. A systematic review and meta-analysis of early goal-directed therapy for septic shock: the ARISE, ProCESS and ProMISe Investigators. *Intensive Care Med.* 2015;41(9):1549–60. Table 2, Patient characteristics and primary mortality outcome of the included studies; p.1555) (85) [Adaptirano uz odobrenje izdavača (copyright) „Springer“]

Studija	Broj pacijenata		APACHE II		Hipotenzija		Laktat (mmol/l)		Mortalitet	
	EGDT	Kontrolna grupa	EGDT	Kontrolna grupa	EGDT	Kontrolna grupa			EGDT	Kontrolna grupa
Rivers i sar	130	133	21.4	20.4	54.6	51.1	7.7	6.9	29.2	44.4
Jones i sar.	150	150	NA	NA	82	80	4.2	3.9	22.7	16.7
ProCESS	439	902	20.8	20.7	55.6	53.5	4.8	4.9	21.0	18.5
ARISE	796	804	15.4	15.8	70	69.8	4.4	4.2	18.6	18.8
ProMISe	630	630	18.7	18.0	54.1	55.6	5.2	5.1	29.5	29.2

Pacijenti u starijim starosnim grupama u našoj gupi pacijenata češće su na prijemu ispunjavali kriterijume za septični šok, iako razlika nije dostigla statističku značajnost. Stariji pacijenti imali su težu organsku disfunkciju na osnovu inicijalnog SOFA skora i lošiji ishod, međutim nije bilo razlike u trajanju hospitalizacije, u primeni terapije zamene bubrežne funkcije. u različitim starosnim grupama.

Kao što je i očekivano inicijalni SOFA skor kao i APACHE II skor korelirali su sa 28-dnevnim mortalitetom. Veći SOFA skor za pojedine organske sisteme takođe je bio povezan sa većim mortalitetom. Organska disfunkcija imala je kumulativan efekat na mortalitet. Slično rezultatima drugih studija inicijalni ukupni SOFA skor manji od 9 bio je udružen s mortalitetom do 35% dok je skor preko 11 bio udružen s mortalitetom 60-100%.(23)

Promena SOFA skora u odnosu na inicijalni (“delta SOFA”) daje mogućnost objektivne procene odgovora na primenjenu terapiju. Trend SOFA skora unutar prvih 48 sati može pružiti takvu informaciju i pokazao se kao senzitivni indikator ishoda.(23) Smanjenje SOFA skora u studiji Ferreira i saradnici bilo je udruženo s redukcijom mortaliteta s 50% na 27%.(23)

Prognostički značaj smanjenja SOFA skora unutar prvih 48 sati od početka lečenja potvrđen je u našoj studiji. U grupi pacijenata kod kojih je došlo do smanjenja SOFA skora unutar prvih 48 sata (62.5% od ukupnog broja pacijenata) mortalitet je bio 28.2% u poređenju s 70.6% kod pacijenata kod koji se SOFA skor povećao (25% od ukupnog broja pacijenata).

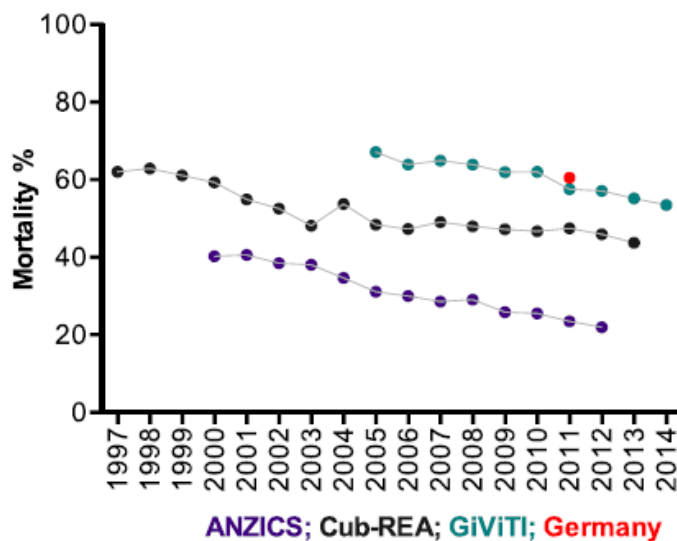
## **Septični šok**

Septični šok je klinički sindrom sa različitim kliničkim i biohemijskim manifestacijama, ali do poslednje revizije dijagnoze sepse, bez univerzalno prihvaćenog zlatnog standarda u postavljanju dijagnoze.(2)

U postavljanju dijagnoze septičnog šoka česte su varijacije između različitih studija s obzirom na činjenicu da ne postoji jasan konsenzus, vezan za procenu adekvatnosti nadoknade volumena i za donošenje odluke o započinjanju i načinu vođenja terapije vazopresorima i inotropima.

U našoj studiji septični šok bio je definisan srednjim arterijskim priskom  $< 65$  mmHg i potrebom za primenu vazopresora uprkos adekvatnoj nadoknadi volumena i u trajanju od najmanje 4 sata. Polovina pacijenata ispunjavala je kriterijume za septični šok. Mortalitet pacijenata sa septičnim šokom bio je 60% što je u skladu s podacima iz literature. (105)

Hospitalni mortalitet pacijenata sa septičnim šokom prema podacima dobijenim iz nacionalnih baza podataka, značajno se razlikuje u zavisnosti od posmatranog nacionalnog registra. (Grafikon 5-1) Tako je hospitalni mortalitet ovih pacijenata u Nemačkoj (60.5%) mnogo viši nego u SAD (42.1%) u periodu od 2004-2009.(105) Kao moguće objašnjenje za ovako velike razlike u ishodu hospitalizacije navode se specifičnosti kodnog sistema ili praksa da se lečenje pacijenata nastavlja u drugim bolnicama. U našim uslovima transfer bolesnika u druge centre nakon inicijalne stabilizacije nije bio uobičajena praksa i lečenje se najčešće završavalo u našoj ustanovi.



Grafikon 5-1: Prikaz stope mortaliteta u septičnom šoku u odnosu na različite Nacionalne registre. (ANZICS, Australija i Novi Zeland; Cub-REA, Francuska; GiViTI, Italija) (Shankar-Hari M, Bertolini G, Brunkhorst FM, Bellomo R, Annane D, Deutschman CS, et al. Judging quality of current septic shock definitions and criteria. Crit Care. 2015;19(1):445. Figure 2, Secular trends in septic shock mortality). (105) (Preuzeto uz odobrenje izdavača „BioMed Central, Ltd“)

## 5.1 Terapijski ciljevi

Jedan od ciljeva studije bio je utvrditi korelaciju između vrednosti različitih kiseoničnih parametara (ScvO<sub>2</sub>, laktat) i utvrditi njihovu povezanost s vrednostima Pv-aCO<sub>2</sub> unutar prvih 12 sati od početka rane ciljane terapije.

Globalni hemodinamski parametri izvedeni su iz Fickove jednačine kojom se opisuje transport kiseonika:

$$VO_2 = CO \times (CaO_2 - CvO_2),$$

gde je VO<sub>2</sub> potrošnja kiseonika, CO minutni volumen, a CaO<sub>2</sub> i CvO<sub>2</sub> sadržaj kiseonika u arterijskoj i venskoj krvi.

$$VO_2 = CO \times Hb \times 1.34 \times (SaO_2 - ScvO_2)$$

Vrednosti ScvO<sub>2</sub> nisu u dobroj korelaciji s anaerobnim metabolizmom s obzirom da na potrošnju kisonika utiču i drugi faktori, kao što su tkivne metaboličke potrebe i sposobnost

ekstrakcije kiseonika u perifernim tkivima.(74) S druge strane, na nivo serumskog laktata, koji se tradicionalno smatra pokazateljem tkivne perfuzije, takođe utiču mehanizmi koji nisu povezani s protokom (termogenički efekat kateholamina, ubrzan aerobna glikoliza, usporen hepatski klirens).(74)

Ova ograničenja uzrok su velikih varijacija u kinetici pojedinih parametara u vremenu, u zavisnosti od predominantnog patofiziološkog mehanizma. Parametri koji su više zavisni od protoka (ScvO<sub>2</sub>, vreme kapilarnog punjenja) normalizovaće se pre nego parametri koji su manje zavisni od protoka, kao što je nivo serumskog laktata. (93) Ovu činjenicu potrebno je uzeti u obzir prilikom interpretacije povezanosti između vrednosti različitih pokazatelja tkivne perfuzije. Odsustvo statistički značajne linearne korelacije ne predstavlja dokaz da veza između ovih parametara ne postoji.

### **5.1.1 Saturacija mešane venske krvi kiseonikom (SvO<sub>2</sub>)**

Rivers i saradnici su pokazali da je rana usmerena terapija u sepsi, vođena prema vrednostima ScvO<sub>2</sub> s ciljem povećanja ScvO<sub>2</sub> iznad 70% unutar prvih 6 sati od prijema, bila udružena s boljim preživljavanjem u poređenju s kontrolnom grupom. (81)

Prema Fickovoj jednačini ScvO<sub>2</sub> je zavisna varijabla koja odražava kompromis četiri komponente koje je regulišu: VO<sub>2</sub>, SaO<sub>2</sub>, Hb i CO. Ne postoji fiziološko opravdanje za izbor specifične, ciljne vrednosti ScvO<sub>2</sub> osim u homogenoj populaciji pacijenata gde su vrednosti tri ostale komponente optimalizovane.(68)

Pored toga, odnos između ScvO<sub>2</sub> i svih njenih komponenti nije linearan – male promene u uslovima malog CO praćene su velikom promenom ScvO<sub>2</sub> i suprotno; velike promene u uslovima velikog CO praćene su malom promenom ScvO<sub>2</sub>. Pretpostavlja se da je se 2/3 promene VO<sub>2</sub> postiže paralelnom promenom CO, a 1/3 promenom ScvO<sub>2</sub> u suprotnom smeru. (68)

U studiji Riversa i saradnika populacija pacijenata bila je homogena, u studiju su uključeni pacijenti u istoj fazi evolucije bolesti, u ranoj fazi rane ciljane terapije, pre prijema u intenzivnu jedinicu. (81) Srednja vrednost početnog ScvO<sub>2</sub> bila je 49% i 48% u kontrolnoj i ispitivanoj grupi. Ovo nije bio slučaj u tri nedavne studije koja nisu pokazale superiornost protokolom vođene terapije prema vrednostima ScvO<sub>2</sub> u odnosu na uobičajenu terapiju uprkos većoj upotrebi

dobutamina, vazopresora i transuzije. (83)(84)(85) U ProCESS studiji, prosečna inicijalna vrednost ScvO<sub>2</sub> bila je 71%, a plasiranje centralnog venskog katetera najčešće je smatrano standardnom procedurom. (83) Slično ovim vrednostima, u našoj studiji prosečna vrednost inicijalnog ScvO<sub>2</sub> iznosila je 72.7± 11.1%. Plasiranje centralnog venskog katetera smatralo se standardnom procedurom kao i u grupi pacijenata sa uobičajenom terapijom u ProCESS studiji, a određivanje inicijalnog ScvO<sub>2</sub>, u zavisnosti od kliničke situacije, često je bilo odloženo nakon primene inicijalnog bolusa tečnosti što donekle otežava interpretaciju rezultata. Senzitivnost ScvO<sub>2</sub> na nadoknadu volumena primenjenu pre vremena T<sub>0</sub> objašnjava visoke inicijalne vrednosti ScvO<sub>2</sub> dobijene i u našoj studiji.

Hernandez i saradnici su direktnim merenjem parametara mikrocirkulacije uočili da su promene ScvO<sub>2</sub> i Pv-aCO<sub>2</sub> slabije izražene nakon isteka prvih 6 sati od početka ciljane terapije što se objašnjava uticajem mehanizama koji nisu zavisni od protoka.(93) U našoj studiji uočena je korelacija vrednosti ScvO<sub>2</sub> sa laktatom i Pv-aCO<sub>2</sub> u vremenu T<sub>0</sub> i T<sub>12</sub>, ali ova korelacija nije konzistentna u vremenu T<sub>6</sub>. Iako direktno merenje hemodinamskih parametara nije bilo predviđeno protokolom, izostanak korelacije je verovatno posledica mehanizama koji nisu zavisni od protoka ili se može objasniti heterogenošću populacije pacijenata.

Pacijenti u našoj studiji razlikovali su se u odnosu na način prijema, ali između pacijenata sa različitim načinom prijema nije bilo značajne razlike u odnosu na bilans tečnosti u periodu 6h pre vremena T<sub>0</sub>. U proseku ovaj bilans je iznosio 779±781 ml što je manje u poređenju s bilansom u PROWESS, ARISE i ProCESS studiji u kojoj su pacijenti do momenta randomizacije primili u proseku oko 2000 ml tečnosti.(83)(84)(85) Iako su postojale razlike u odnosu na inicijalni SOFA skor između pacijenata, primljenih iz prijemne ambulante i poluintenzivne jedinice, pacijenti sa različitim načinom prijema nisu se razlikovali prema težini sepse, APACHE II skoru, inicijalnom SOFA skoru, trajanju boravka u jedinici intenzivnog lečenja, primeni kontinuiranih postupaka zamene bubrežne funkcije, 28-dnevnom mortalitetu. Naša populacija pacijenata je bila homogena prema prosečnom vremenu od prijema u intenzivnu jedinicu do vremena T<sub>0</sub> kao i prema primeni mehaničke ventilacije- 85.3% pacijenata u vremenu T<sub>0</sub> i 90.6% u vremenu T<sub>6</sub> bilo je intubirano.

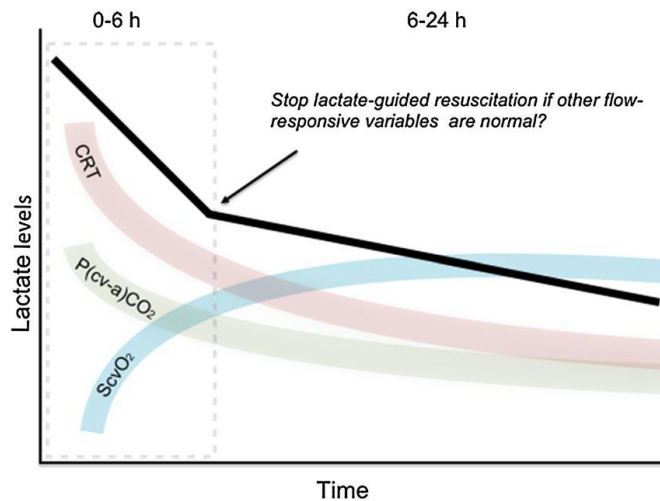
Vrednosti ScvO<sub>2</sub> u našoj studiji određivane su iz uzorka mešane venske krvi iz centralnog venskog katetera plasiranog u nivou gornje šuplje vene.. Reprerzentativnost ovog uzorka nije

idealna, naročito kad je ScvO<sub>2</sub> preko 65% i kada ScvO<sub>2</sub> može biti 5-13% niža u nivou a.pulmonalis.(81) S obzirom da je plasiranje centralnog venskog katetera manje invazivna i jeftinija procedura od plasiranja Swan-Ganz katetera, prihvatljivo je da se vrednosti ScvO<sub>2</sub> koriste umesto vrednosti SvO<sub>2</sub>; međutim u šoknim stanjima često vrednost ScvO<sub>2</sub> ne prate SvO<sub>2</sub> i koeficijent varijacije prevazilazi  $\pm 20\%$ . Ove vrednosti međutim postaju konzistentnije ukoliko se prate njihovi trendovi te je prihvaćeno je da se ScvO<sub>2</sub> može koristiti kao surogat SvO<sub>2</sub>.(68)

### 5.1.2 Laktat

Trećim internacionalnim konsenzusom eksperata Evropskog i Američkog udruženja za intenzivnu medicinu nije preporučena rutinska primena laktata u ranoj identifikaciji pacijenata sa sepsom. (2) Prediktivni značaj laktata nije doprineo validnosti modela koji je uključivao prisustvo dva ili više qSOFA kriterijuma. Preporuke Radne grupe međutim nisu ograničile primenu monitoringa nivoa laktata u proceni terapijskog odgovora ili kao pokazatelja težine bolesti, a stav pojedinih članova bio je da povišen nivo laktata predstavlja važan marker tzv. „kriptičnog šoka“ u odsustvu hipotenzije. (2)

I dalje je aktuelna jedna od najvećih dilema s kojom se susreću kliničari tokom lečenja pacijenata u septičnom šoku: kada perzistentnu hiperlaktatemiju smatrati posledicom neadekvatne perfuzije? Ince i saradnici pokazali su da kriva koja prikazuje kinetiku normalizacije nivoa laktata tokom uspešne ciljane terapije ima bifazičan tok: nakon brzog, ranog odgovora (faza zavisna od protoka) sledi trend sporijeg oporavka koji se objašnjava mehanizmima koji su nezavisni od protoka. (71)(93) Slična dinamika sa brzim ranim i kasnijim usporenim trendom oporavka vrednosti laktata opisuje se u našem uzorku. Analizom ponavljanih merenja, međutim, unutar prvih 12 sati od početka lečenja nisu uočene razlike u izgledu krive između umrlih i preživelih pacijenata. Predominacija mehanizama koji su nezavisni od protoka može, barem delimično objasniti ovakvu dinamiku. (Grafikon 5-2)



Grafikon 5-2: Bifazičan tok krive koja prikazuje kinetiku normalizacije nivoa laktata, ScvO<sub>2</sub> i P(cv-a)CO<sub>2</sub> tokom vremena. (CRT, vreme kapilarnog punjenja; P(cv-a)CO<sub>2</sub>, venoarterijski gradijent ugljen-dioksida; ScvO<sub>2</sub>, mešana venska saturacija kiseonika) (Bakker J, de Backer D, Hernandez G. Lactate-guided resuscitation saves lives: we are not sure. *Intensive Care Med.* 2016;PubAh(3):1–3. Figure 1, Theoretical recovery time-course of hyperlactatemia in septic shock survivors; p.473.).(71) [Preuzeto uz odobrenje izdavača (copyright) “Elsevier”]

Sve je više dokaza da na kinetiku nivoa laktata utiču mehanizmi koji nisu u vezi s tkivnom hipoksijom i razlikovanje ova dva mehanizma (zavisan ili nezavisan od protoka) trebalo bi da utiče na odluku o daljem terapijskom pristupu. To je naročito značajno kod pacijenata sa hiperlaktatemijom kod kojih su dostignute ciljne vrednosti srednjeg arterijskog pritiska i ScvO<sub>2</sub>. Kod ovih pacijenata primena daljih terapijskih mera s ciljem povećanja DO<sub>2</sub> (i smanjenja nivoa laktata) ne mora uvek biti praćenja povećanjem VO<sub>2</sub>.(93) Dok je perzistentna hiperlaktatemija nakon inicijalne nadoknade volumena verovatno posledica mehanizama nezavisnih od protoka, optimizacijom hemodinamskih parametara i mikrocirkulacije u ranoj fazi septičnog šoka veća je verovatnoća da će se nekoliko parametara zavisnih od protoka poboljšavati paralelno.(71)

Iako se hiperlaktatemija može objasniti poremećajima protoka na nivou mikrocirkulacije (74), (šantovanjem protoka i postojanjem „slabih mikrovaskularnih jedinica“ pored mikrovaskularnih jedinica sa očuvanim protokom) malo je verovatno da će perzistentni mikrovaskularni poremećaji nakon inicijalne nadoknade volumena odgovoriti na primenu dodatne količine tečnosti. (74)

Na animalnom modelu nije dokazano povećanje gustine funkcionalnih kapilarnih krvnih sudova (“capillary recruitment”) nakon volumne nadoknade u sepsi nakon 24-časa od početka sepse. (54) De Backer i saradnici su kod pacijenata sa septičnim šokom ukazali na kompletnu



disocijaciju mikrovaskularnog odgovora u odnosu na globalne hemodinamske parametre u toku volumne nadoknade kao i na odsustvo efekta na mikrocirkulaciju u kasnijim fazama šoka čak i kod pacijenata kod kojih je došlo do povećanja srednjeg arterijskog pritiska i minutnog volumena.(106) Ospina-Tascon i saradnici. su proučavanjem sublingvalne mikrocirkulacije pokazali da do oporavka mikrocirkulacija dolazi sporije u poređenju s oporavkom kiseoničkih parametara i da povećanje DO<sub>2</sub> nakon 24-48 sati od početka rane ciljane terapije ne dovodi do poboljšanja parametara mikrocirkulacije, ali da je volumna nadoknada unutar prvih 24h udružena s poboljšanjem mikrocirkulatornih parametara. (93)

U našoj studiji praćen je nivo serumskog laktata u vremenu T<sub>0</sub>, T<sub>6</sub> i T<sub>12</sub>. U sva tri vremena vrednosti laktata bile su u korelaciji s 28-dnevnim mortalitetom. Ova korelacija međutim nije uočena za “klirens” laktata između T<sub>0</sub> i T<sub>6</sub>, niti kada je “klirens” laktata analiziran kao kontinuirana varijabla ni kada su pacijenti podeljeni u dve grupe u odnosu da li je vrednosti klirensa bila veća ili manja od 20%. Vrednosti serumskog laktata bile su u korelaciji sa inicijalnim SOFA skorom i SOFA skorom nakon 48h. Ovakva veza nije uočena za vrednosti ScvO<sub>2</sub> i Pv-aCO<sub>2</sub>. Analizom ponavljanih merenja, međutim, promena vrednosti serumskog laktata nije bila u korelaciji sa promenom SOFA skora unutar prvih 48h (delta SOFA) tj. oblik krive se nije razlikovao kod pacijenata kod kojih je došlo do smanjenja SOFA skora unutar prvih 48 sati u odnosu na pacijente kod kojih je smanjenje SOFA skora izostalo. Takođe, analizom ROC kriva naši rezultati ukazuju na loš prediktivni značaj serumskog laktata kao pokazatelja ishoda, slično vrednostima ScvO<sub>2</sub> i Pv-aCO<sub>2</sub>.

Podaci iz literature ukazuju na veći intrahospitalni mortalitet kod pacijenata sa hipotenzijom koja je zahtevala primenu vazopresora i hiperlaktatemijom u poređenju sa pacijentima koji su imali samo hipotenziju ili samo hiperlaktatemiju. Prema Trećem internacionalnom konsenzusu definicija septičnog šoka podrazumeva postojanje oba kriterijuma čime se u patogenezi septičnog šoka, pored hemodinamskom poremećaju dodatna pažnja poklanja disfunkciji ćelijskog metabolizma.(2) Prema našim rezultatima mortalitet pacijenata koji su zahtevali primenu vazopresora bez hiperlaktatemije (29.3% od ukupnog broja pacijenata sa septičnim šokom), bio je manji u odnosu na pacijente sa hiperlaktatemijom (70.7% od ukupnog broja pacijenata sa septičnim šokom), 45.4% u odnosu na 66%.

Dugas i saradnici opisuju niži mortalitet kod pacijenata koji su zahtevali primenu vazopresora bez hiperlaktatemije ( tzv. laktat “ne-ekspresori”) i postavlja hipotezu da se radi o pacijentima koji nisu u stanju da oslobode veću količinu laktata kao odgovor na refrakternu hipoksemiju. U njihovoj studiji 45% pacijenata sa septičnim šokom je imalo vrednost laktata  $< 2.4$  mmol/l sa prosečnim mortalitetom 20% u poređenju s mortalitetom 43% u grupi pacijenata sa laktatom  $> 4$  mmol/l. (107) Hernander postavlja hipotezu da grupa pacijenata koja ima potrebu za vazopresorima bez hiperlaktatemije, s obzirom na niži mortalitet (7% u poređenju 42.9% kod pacijenata sa hiperlaktatemijom) potrebu za manjim dozama noradrenalina, više vrednosti ScvO<sub>2</sub> možda predstavlja grupu pacijenata sa manje izraženom cirkulatornom disfunkciju i da se možda i ne radi o pravom septičnom šoku kod ovih pacijenata.(108) Naši rezultati ne govore u prilog ove teorije; iako su pacijenti bez hiperlaktatemije imali niži mortalitet, on je i dalje bio vrlo visok.

### **5.1.3 Venoarterijski gradijent ugljen dikosida (Pv-aCO<sub>2</sub>)**

#### **5.1.3.1 Minutni volumen**

Dok je PaCO<sub>2</sub> promenljiv i zavisi od alveolarne ventilacije, PvCO<sub>2</sub> predominantno zavisi od venskog protoka. Do povećanja Pv-aCO<sub>2</sub> doći će u uslovima smanjenog protoka, nezavisno od primarnog uzroka.(109)

Vallet i saradnici su eksperimentom na izolovanom ekstremitetu pokazali da do povećanja Pv-aCO<sub>2</sub> dolazi usled poremećaja perfuzije, u uslovima “ishemijske hipoksije” koja je bila uzrokovana smanjenjem protoka (DO<sub>2</sub>), ali ne i u uslovima “hipoksijske hipoksije” izazvane smanjenjem SaO<sub>2</sub>.(64)

Cushieri i saradnici su dokazali inverznu korelaciju između Pv-aCO<sub>2</sub> i minutnog volumena.(109)

Lamia i saradnici zaključuju da, s obzirom da se radi o veoma kompleksnom fiziološkom parametru, Pv-aCO<sub>2</sub> kao pokazatelj adekvatnosti venskog protoka (tj. adekvatnosti minutnog volumena da odstrani ukupnu količinu CO<sub>2</sub> produkovanog u perifernim tkivima), nije i pouzdan pokazatelj tkivne hipoksije.(61)

Mekontso-Dessap i saradnici pokazali su da je indeks  $Pv-aCO_2/Ca-vO_2$  (pretpostavljeni ekvivalent respiratornog koeficijenta) pokazatelj globalne tkivne hipoksije i korelira sa nivoom serumskog laktata, ali da je interpretacija vrednosti serumskog laktata kod životno ugroženih bolesnika problematična i njegove povišene vrednosti ne moraju biti odraz mehanizama, zavisnih od protoka i tkivne hipoksije.(62) Postavljena je hipoteza da povišene vrednosti  $Pv-aCO_2/Ca-vO_2$  ukazuju na postojanje anaerobnog metabolizma.

Masqida i saradnici slično zaključuju da je odnos između globalne produkcije  $CO_2$  i potrošnje kiseonika ( $Pv-aCO_2/Ca-vO_2$ ), bolji pokazatelj adekvatnosti “klirensa laktata” i da je bolji prediktor anaerobnog metabolizma nego  $Pv-aCO_2$ . (110) Monnet i saradnici su pokazali da su, među pacijentima koji su imali povoljan odgovor na primenu volumne nadoknade, samo pacijenti koji su inicijalno imali viši  $Pv-aCO_2/Ca-vO_2$  demonstrirali povećanje  $VO_2$  nakon volumne nadoknade.(53) Povećanje  $VO_2$  za 15% i više, izazvano volumnom nadoknadom u njihovoj studiji (tzv.“ $VO_2$  responderi”), nije bilo moguće predvideti na osnovu niske bazalne  $ScvO_2$ , nego samo na osnovu povišenih vrednosti inicijalnog laktata i odnosa  $Pv-aCO_2/Ca-vO_2$ . Mortalitet kod tzv.“ $VO_2$  respondera” bio je 43% za razliku od 73% kod pacijenata koji nisu imali povoljan odgovor na nadoknadu volumena.(53) Ovi rezultati sugerišu da bi visok  $Pv-aCO_2/Ca-vO_2$  odnos mogao ukazivati na zavisnost  $VO_2$  od  $DO_2$  i mogao biti prediktor dobrog odgovora na volumnu ekspanziju na tkivnom nivou. (96)

Ospina i saradnici su pokazali da je perzistiranje visokog  $Pv-aCO_2$  nakon “normalizacije  $ScvO_2$ ” na vrednosti preko 70%, bilo udruženo sa težom multiorganskom disfunkcijom i lošijim 28-dnevnim preživljavanjem. I pored ranog uključenja u studiju velik broj pacijenata u ovoj studiji imao je “normalizovan”  $ScvO_2$  u momentu plasiranja centralnog venskog katetera, a većina je dostigla ciljne vrednosti  $ScvO_2$  i globalnih hemodinamskih parametara unutar 6 sati. Posebno vreme od nastanka hipotenzije do plasiranja centralnog venskog katetera izosilo je 3 sata. Rezultati ove studije pokazuju da  $Pv-aCO_2$  može pružiti dodatnu informaciju i pored praćenja vrednosti globalnih hemodinamskih parametara koji se obično koriste za vođenje terapije u septičnom šoku. Postavljena je hipoteza da perzistentno visok  $Pv-aCO_2$  koji nastaje zbog povećanja  $PvCO_2$  u uslovima heterogenog mikrocirkulatornog protoka, može biti odraz **tkivne ili regionalne hipoperfuzije**. (97)

Dokaze u prilog ovoj tvrdnji daju rezultati iste grupe koja je direktnim merenjem ustanovila dobru korelaciju između mikrocirkulatornih parametara merenih mikrovideoskopski i  $Pv-aCO_2$

u vremenu T0 i T6 kod pacijenata sa septičnim šokom. Potrebno je naglasiti da je PvCO<sub>2</sub> u ovoj studiji meren iz uzorka, dobijenog iz distalnog otvora pulmonalnog arterijskog katetera.(57) Vrednosti minutnog volumena u ovim istraživanjima nisu bili u korelaciji sa Pv-aCO<sub>2</sub> što je u kontrastu s ranijim rezultatima. Takođe vrednosti globalnih hemodinamskih parametara (ScvO<sub>2</sub>, minutni volumen, srednji arterijski pritisak) nisu bili u korelaciji s parametrima mikrocirkulacije. Dobra, iako nešto slabija korelacija, održala se i nakon korekcije za Haldan efekat kao i korekcijom za VO<sub>2</sub> (Cv-aCO<sub>2</sub>/Da-vO<sub>2</sub>) što se objašnjava mogućim greškama u kalkulaciji razlike u sadržaju CO<sub>2</sub> između venske i arterijske krvi i uticajem drugih nedovoljno jasnih mehanizama nezavisnih od protoka. (111)

Između grupa pacijenata sa normalnim i visokim Pv-aCO<sub>2</sub> (mereno u vremenu T6) u našoj studiji nisu postojale razlike u demografskim karakteristikama, APACHE II, SOFA skor, Charlson skor. Grupa pacijenata sa visokim Pv-aCO<sub>2</sub> u proseku je dobila više tečnosti unutar 6 sati, međutim grupe se nisu značajno razlikovale u prema bilansu tečnosti unutar prvih 12 sati od početka lečenja. Statistički značajne razlike postojale su u odnosu na vrednosti serumskog laktata u vremenu T6. Uočena je korelacija između vrednosti Pv-aCO<sub>2</sub> i ScvO<sub>2</sub> i međutim ova korelacija nije bila konsistentna u svim vremenima (korelacija je uočena u vremenu T0 i T12). Ovakav rezultat je očekivan s obzirom na nejednaku dinamiku kojom se vrednosti ovih parametara menjaju u vremenu. Uticaj faktora koji su nezavisni od protoka, heterogena populacija pacijenata, njihova kasna prezentacija nakon 12 sati od početka kliničke prezentacije sepse, način uzimanja uzorka (iz centralnog venskog katetera) mogu biti dodatni faktori koji su mogli imati uticaj na rezultate.

Analizom ponavljanih merenja u našoj studiji nisu ukupno uočene statistički značajne razlike u vrednostima Pv-aCO<sub>2</sub> između umrlih i preživelih pacijenata. Na osnovu analize ponavljanih merenja, tok krive Pv-aCO<sub>2</sub> razlikovao se između živih i umrlih pacijenata nakon vremena T6. Iako ove razlike nisu dostigle statističku značajnost, one mogu ukazati na značaj koji normalizacija Pv-aCO<sub>2</sub> može imati u vođenju ciljane terapije i nakon prvih 6 sati. Odsustvo razlika unutar prvih 6 sati može se delimično tumačiti nekompletnom ranom nadoknadom volumena primenjenom unutar prvih 6 sati kod naših pacijenata. Bilans tečnosti u našem uzorku (Tabela 4-1) bio manje pozitivan nego u studiji Riversa i saradnika (81) gde je prosečan bilans unutar prvih 6 sati iznosio 3499 ± 2438 ml u kontrolnoj i 4981 ± 2984 u ispitivanoj grupi. Iako je bilans tečnosti unutar prvih 6 sati u ARISE studiji (112) bio sličan kao i kod naših pacijenata,

pacijenti u ARISE studiji pre randomizacije bili su u većem pozitivnom bilansu ( $2515 \pm 1244$  ml u ispitivanoj i  $2591 \pm 1331$  u kontrolnoj grupi) nego naši pacijenti pre vremena T0. Volumni bilans u PROCESS studiji (83) takođe je bio veći unutar prvih 6 sati ( $2805 \pm 1957$  u ispitivanoj i  $2783 \pm 1880$  ml u kontrolnoj grupi).

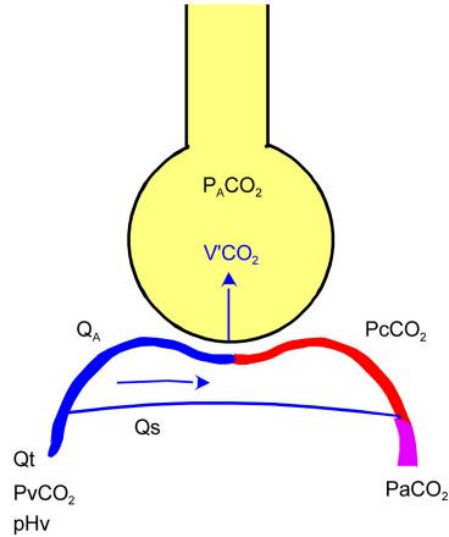
Analizom ponavljanih merenja u odnosu na promenu SOFA skora, kod pacijenata kod kojih je došlo do smanjenja SOFA skora unutar prvih 48 sati uočeno je smanjenje Pv-aCO<sub>2</sub> u vremenu T12, ali ove razlike nisu bile statistički značajne. Statistička značajne razlike nisu uočene ni analizom podgrupa u odnosu na težinu sepse ili način prijema.

Analizirajući vrednosti dobijene kod svih pacijenata i posebno u podgrupi od 75 pacijenata sa septičnim šokom, mortalitet pacijenata sa visokim ScvO<sub>2</sub> u vremenu T6 nije se razlikovao u odnosu na vrednosti Pv-aCO<sub>2</sub> u vremenu T6. Prema tome u našoj populaciji pacijenata, nije potvrđeno da je Pv-aCO<sub>2</sub> parametar na osnovu kojeg se s visokom verovatnoćom može identifikovati grupa pacijenata kod koje se radi o tzv. "citopatskom šoku" gde su dalje terapijske mere nesvršishodne.

Na mesto koje može imati merenje ovog parametra u multimodalnom vođenju terapije pacijenata u sepsi i septičnom šoku može ukazati kriva preživljavanja u odnosu na vrednost Pv-aCO<sub>2</sub> u vremenu T6, ali nije moguće nedvosmisleno tumačiti ove rezultate s obzirom da nisu dostigli statističku značajnost ( $p=0.08$ ).

### **5.1.3.2 Uticaj odnosa ventilacija/perfuzija**

Povećanjem frakcije šanta, koja u ARDS-u može dostići i do 50% minutnog volumena povećava se potreba za alveolarnom ventilacijom koja je u uslovima protektivne ventilacije fiksna ili limitirana. (113) Deo venske krvi prolazi plućnu cirkulaciju bez eliminacije CO<sub>2</sub> što u krajnjem ishodu ima povećanje arterijskog PaCO<sub>2</sub>. (Grafikon 5-3)

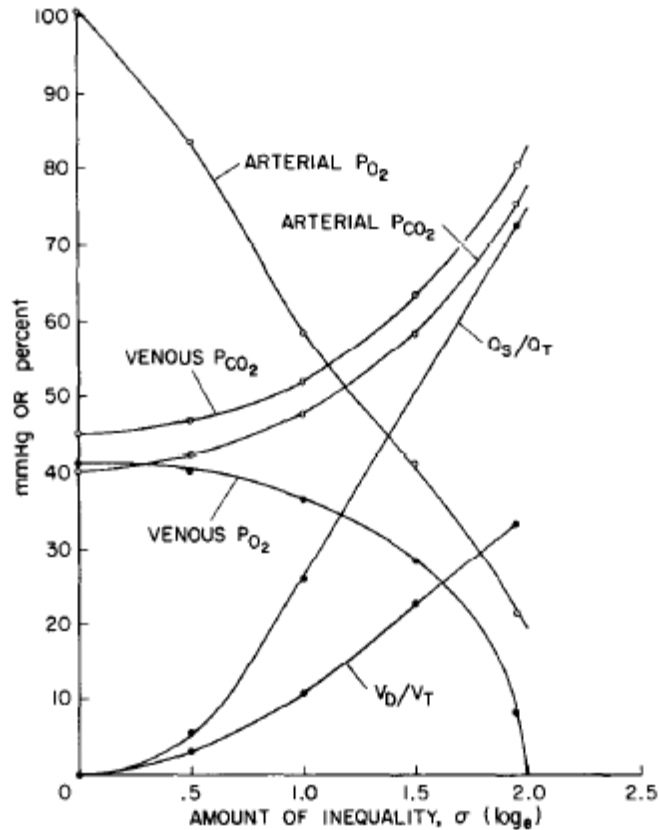


Grafikon 5-3: Simplifikovan model pluća. ( $Q_t$ , ukupan minutni volumen;  $Q_A$ , deo minutnog volumena distribuiran prema ventiliranim alveolama;  $Q_s$ , desno-levi šant;  $P_c\text{CO}_2$ ,  $\text{PCO}_2$  u kapilarnoj krvi;  $V'\text{CO}_2$ , eliminacija  $\text{CO}_2$  (ml/min);  $p\text{H}_v$ ,  $\text{pH}$  venske krvi) (Niklasen L, Eckerström J, Jonson B. The influence of venous admixture on alveolar dead space and carbon dioxide exchange in acute respiratory distress syndrome: computer modelling. Crit Care. 2008;12(2):R53. Figure 1, Simplified lung model).(113) [Preuzeto uz odobrenje izdavača (copyright) „BioMed Central, Ltd“]

Androge i saradnici opisuju viši  $P_v\text{-aCO}_2$  pre nastanka cirkulatorne disfunkcije (tj srčanog zastoja) kod pacijenata sa poremećajem plućne funkcije koja je zahtevala primenu mehaničke ventilacije (u drugoj grupi pacijenata mehanička ventilacija nije bila primenjena zbog “*do-not-resuscitate*” odluke).(63) Adekvatna alveolarna ventilacija bila je preduslov povećanog  $P_v\text{-aCO}_2$  i venoarterijskog gradijenta  $\text{pH}$ . U uslovima teške respiratorne insuficijencije arterijski  $P_a\text{CO}_2$  će pratiti povećanje  $P_v\text{CO}_2$  čime je sprečeno povećanje  $P_v\text{-aCO}_2$ .

Bakker i saradnici su pokazali da su pacijenti sa velikim  $P_v\text{-aCO}_2$  imali viši  $P_a\text{CO}_2$  i niži  $P_a\text{O}_2/\text{FiO}_2$  index u poređenju s drugim pacijentima.(60) Autori ove studije zaključuju da je  $P_v\text{-aCO}_2$  zavisio i od minutnog volumena i plućne funkcije. Iako su ovi pacijenti imali veći mortalitet,  $P_a\text{CO}_2$  nije bio nezavisno povezan s mortalitetom i autori ga kvalifikuju kao doprinosni faktor (“confounder”) koji je bio povezan s respiratornom insuficijencijom.

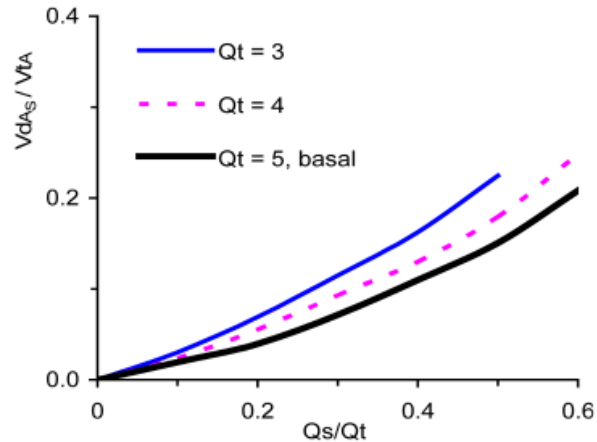
Efekat poremećaja odnos ventilacije i perfuzije na drugačiji način je opisao West pomoću digitalnog, kompjuterskog modela.(114) On je pokazao da poremećaj ventilacije i perfuzije procentualno jednako dovode do progresivnog pada preuzimanja O<sub>2</sub> i eliminacije CO<sub>2</sub> u plućima. Međutim u apsolutnim vrednostima pad PaO<sub>2</sub> za 50 mmHg odgovarao bi porastu PaCO<sub>2</sub> za 2 mmHg. Razlog za ovu diskrepancu je mali pad između PaCO<sub>2</sub> i PvCO<sub>2</sub> od svega 5 mmHg koji je dovoljan da se eliminiše sav produkovan CO<sub>2</sub>. U uslovima konstantnog protoka razlika između PaO<sub>2</sub> i PvO<sub>2</sub> reflektovaće konstantnu arteriovensku razliku od 5 vol % s obzirom na sigmoidni oblik krive disocijacije O<sub>2</sub>. Sličan odnos važi i za CO<sub>2</sub>, ali s obzirom na gotovo linearan oblik krive disocijacije CO<sub>2</sub>, venoarterijski gradijent u sadržaju CO<sub>2</sub> biće konstantan. Takođe, iako se sadržaj CO<sub>2</sub> u venskoj krvi dovodi u vezu prvenstveno s tkivnom produkcijom CO<sub>2</sub>, West je pokazao da povećanjem ventilacije dolazi do paralelnog smanjenja sadržaja CO<sub>2</sub>, kako u arterijskoj tako i u mešanoj venskoj krvi. (114) (Grafikon 5-4) S obzirom na ovaj procentualno mali pad PCO<sub>2</sub> u plućnoj kapilarnoj cirkulaciji, ovakav model predstavlja argument protiv objašnjenja da je poremećaj odnosa ventilacija/perfuzije kod pacijenata sa oštećenjem plućne funkcije uzrok korelacije između Pv-aCO<sub>2</sub> i PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> (tj. respiratorne komponente SOFA skora) koja je uočena u našoj studiji, međutim, u tumačenju ovih odnosa svakako bi trebalo uzeti u obzir simplifikacije i pretpostavke na kojima se bazira ovakav pristup.



Grafikon 5-4: Efekat poremećaja odnosa ventilacije i perfuzije opisan pomoću digitalnog, kompjuterskog modela. (West JB. Ventilation-perfusion inequality and overall gas exchange in computer models of the lung. *Respir Physiol.* 1969;7(1):88–110. Figure 5, Effect of increasing ventilation-perfusion ratio inequality on gas exchange in a lung model in which oxygen uptake and carbon dioxide output are maintained at 300 and 240 ml/min respectively (steady state conditions); p.99.) (114) [Preuzeto uz dozvolu izdavača (copyright) “Elsevier”]

Na sličnom, mnogo savremenijem kompjuterskom modelu, Niklason i saradnici su analizirali na koji način povećanje frakcije šanta doprinosi povećanju alveolarnog mrtvog prostora i poremećaju razmene CO<sub>2</sub> u različitim fiziološkim poremećajima. (113) Kompjuterskim modelom je pokazano da se alveolarni mrtav prostor nelinearno povećava sa povećanjem frakcije šanta (Q<sub>s</sub>/Q<sub>t</sub>), efekat koji će biti izraženiji usled redukcije minutnog volumena, razvoja metaboličke acidoze ili hiperventilacije. Povećanje frakcija šanta od 50% dovodi do povećanja PaCO<sub>2</sub> za 15-30% ukoliko nije praćeno povećanjem alveolarne ventilacije. (113)(Grafikon 5-5)





Grafikon 5-5: Odnos frakcije šanta ( $Q_s/Q_t$ ) i alveolarnog mrtvog prostora ( $V_{dAs}/V_{tA}$ ) u uslovima različitog minutnog volumena ( $Q_t$ ) na osnovu kompjuterskog modela (Niklason L, Eckerström J, Jonson B. The influence of venous admixture on alveolar dead space and carbon dioxide exchange in acute respiratory distress syndrome: computer modelling. Crit Care. 2008;12(2):R53. Figure 3, Alveolar dead space fraction versus shunt fraction at varying cardiac output).(113) [Preuzeto uz dozvolu izdavača (copyright) “BioMed Central, Ltd”]

U ARDS-u prema tome, poremećaj razmene  $CO_2$  kao posledica povećane frakcije šanta, dodatno je izražen usled pridruženih poremećaja kao što su snižen minutni volumen, anemija, metabolička acidoza i hipoventilacija. Parametri mehaničke ventilacije mogu biti značajan skriveni činilac u interpretaciji vrednosti  $P_v-aCO_2$  s obzirom da su promene nivoa pozitivnog pritiska na kraju ekspirijuma (PEEP) direktno povezane s fluktuacijama odnosa ventilacija-perfuzija i indeksom oksigenacije. S timu u vezi može biti i akutno opterećenje desne komore i smanjenje minutnog volumena koje se često sreće kod pacijenata sa ARDS-om, koje dodatno može komplikovati interpretaciju nalaza.

Ovako komplikovani, nelinearni odnosi, pogotovo u uslovima limitirane, protektivne mehaničke ventilacije, mogu delimično objasniti statistički značajne razlike koje su uočene u našoj populaciji pacijenata između grupa sa normalnim i visokim  $P_v-aCO_2$  u odnosu na maksimalne vrednosti respiratorne komponente SOFA skora. Pacijenti sa visokim  $P_v-aCO_2$  imali su manju vrednost SOFA skora za respiratorni sistem tj. veću vrednost  $PaO_2/FiO_2$  indeksa ( $p=0.01$ ). Ovakve razlike nisu uočene u odnosu na maksimalne vrednosti drugih komponenti SOFA skora, uključujući kardiovaskularnu iako su vrednosti, kako  $PaCO_2$  tako i  $P_vCO_2$  u vremenu T6 bile u korelaciji sa vrednostima SOFA za respiratorni i kardiovaskularni sistem. Ovi

rezultati ukazuju na moguću vezu između težine poremećaja ventilacije i vrednosti Pv-aCO<sub>2</sub> i na ograničenja njegove primene u monitoringu tkivne perfuzije u ranoj fazi lečenja pacijenata sa ARDS-om.

### 5.1.3.3 Haldan efekat

Nekoliko studija je ukazalo na disocijaciju između vrednosti CvCO<sub>2</sub> i PvCO<sub>2</sub> u retkim situacijama, kada uprkos smanjenju CvCO<sub>2</sub> prilikom povećanja protoka može doći do povećanja PvCO<sub>2</sub>. Ovaj paradoks objašnjava se činjenicom da odnos PCO<sub>2</sub> i CCO<sub>2</sub> postaje nelinearan u uslovima promene ScvO<sub>2</sub>, pH i/ili vrednosti hemoglobina. Jakob i saradnici objašnjavaju Haldan efektom paradoksnu povećanje Pv-aCO<sub>2</sub> nakon povećanja splahnjičkog protoka koje je uočeno kod pacijenata nakon aortokoronarnog bypass-a.(66) Za identično povećanje protoka može doći do povećanja Pv-aCO<sub>2</sub> ili njegovog smanjenja u zavisnosti od bazalne ScvO<sub>2</sub>. Jakob i saradnici tako zaključuju da se u uslovima poremećene tkive ekstrakcije O<sub>2</sub>, povećanje Pv-aCO<sub>2</sub> može delimično ili u celosti objasniti Haldan efektom, a ne pogoršanjem perfuzije.(66) Haldan efekat bio je značajan u uslovima veoma niske ScvO<sub>2</sub>, na osnovu venskih uzoraka procenjene na 30-70%.(66) Ispod ovih vrednosti značaj Haldan efekta se povećava, iznad ovih vrednosti njegov značaj se smanjuje.

Prema tome, u uslovima niske ScvO<sub>2</sub> promene u Pv-aCO<sub>2</sub> ne prate nužno promene u sadržaju CO<sub>2</sub> (CCO<sub>2</sub>).

Mekontso-Desap i saradnici smatraju da Haldan efekat nema veći klinički značaj s obzirom da ScvO<sub>2</sub> u njihovim studijama nikada nije dostizao ekstremno niske vrednosti ispod 40% .(62)

Kalkulacija korekcije za Haldan efekat je kompleksna i podložna greškama zbog velikog broja varijabli uključenih u formulu i iako postoje pojednostavljene formule, njihova primena je ograničena zbog velikih promena u venskom acido-baznom status u odnosu na arterijski.

I pored toga što većina autora smatra da Haldan efekat u normalnim uslovima ima minornu ulogu i da u većini slučajeva PCO<sub>2</sub> i CCO<sub>2</sub> imaju sličnu dinamiku, kriva disocijacije CO<sub>2</sub> nije u potpunosti linearna. (97) Postoje indicije da Haldan efekat ima značaj pri visokim PvCO<sub>2</sub> vrednostima, kada se uočava veća disperzija CCO<sub>2</sub> u odnosu na vrednosti PCO<sub>2</sub>.(57) U našoj populaciji pacijenata, između grupa pacijenata sa normalnim i visokim Pv-aCO<sub>2</sub> postojale su

statistički značajne razlike u odnosu na vrednosti baznog ekscesa i PvCO<sub>2</sub>. Statistička značajnost, međutim gubi se za BE i PvCO<sub>2</sub> nakon kalkulacije venoarterijskog gradijenta sadržaja CO<sub>2</sub> (Cv-aCO<sub>2</sub>) umesto Pv-aCO<sub>2</sub>, ali se održavaju statistički značajne razlike u vrednostima serumskog laktata u vremenu T6 i respiratorne komponente SOFA skora (SOFA resp) između dve grupe pacijenata. Takođe, ScvO<sub>2</sub> je vrlo retko dostizao ekstremno niske vrednosti i u našoj populaciji pacijenata Haldan efekat verovatno nije imao veći značaj.

## 5.2 Ograničenja studije

Iako naši rezultati nisu dostigli statističku značajnost, mišljenja smo da ovi rezultati ne govore nedvosmisleno protiv primene monitoringa Pv-aCO<sub>2</sub> u ranoj ciljanoj terapiji pacijenata sa sepsom nego pre u prilog njihove primene u okviru multimodalne analize gde njegovu dinamiku treba posmatrati u kontekstu promene vrednosti značajnih kliničkih, laboratorijskih (ScvO<sub>2</sub>, serumski laktat) i hemodinamskih parametara.

Pri interpretaciji rezultata ove studije treba voditi računa o nekoliko ograničenja::

- populacija pacijenata bila je heterogena u pogledu težine bolesti na prijemu i obuhvatila je sve pacijente sa sepsom, a ne samo pacijente sa septičnim šokom kod kojih su poremećaji perfuzije najizraženiji. Ovo je moglo smanjiti statističku snagu studije i uticati na interpretaciju rezultata. Takođe, populacija pacijenata bila je heterogena u pogledu načina prijema i nadoknada volumena započeta pre vremena T<sub>0</sub> mogla je normalizovati visoke vrednosti Pv-aCO<sub>2</sub> slično vrednostima ScvO<sub>2</sub>;
- parametri mehaničke ventilacije nisu prospektivno praćeni. Adekvatna alveolarna ventilacija je preduslov povećanog Pv-aCO<sub>2</sub> i venoarterijskog gradijenta. Smanjenje alveolarne ventilacije u uslovima protektivne mehaničke ventilacije u ARDS-u ili usled promene parametara mehaničke ventilacije (pozitivnog end-ekspiratornog pritiska, "PEEP"), a naročito u uslovima niskog minutnog volumena, mogla je dovesti do nepredvidivog povećanja frakcije šanta i smanjenja Pv-aCO<sub>2</sub>;
- hemodinamski parametri nisu direktno mereni. Odnos parcijalnog pritiska ugljen-dioksida i sadržaja ugljen-dioksida u venskoj krvi nelinearno se menja u uslovima niskog minutnog volumena. Ranom ciljanom terapijom koja bi bila vođena protokolom smanjila bi se heterogenost pacijenata u pogledu volumne nadoknade, primene vazopresora i inotropa.

## 6 Zaključci:

- 1.1. Analizom ponavljanih merenja nije utvrđena statistički značajna korelacija između promene vrednosti venoarterijskog gradijenta ugljen-dioksida unutar prvih 6 sati od početka lečenja s promenom SOFA skora unutar prvih 48 sati u našoj grupi pacijenata sa sepsom.
- 1.2. Nije utvrđen prognostički značaj venoarterijskog gradijenta ugljen-dioksida nakon 6 sati od početka lečenja kao nezavisnog prediktora dužine boravka i smrtnog ishoda u intenzivnoj jedinici kod pacijenata sa sepsom.
- 1.3. Nisu utvrđene statistički značajne razlike u vremenu preživljavanja u zavisnosti od vrednosti venoarterijskog gradijenta ugljen-dioksida nakon 6 sati od početka lečenja pacijenata sa sepsom
- 1.4. Uočena je statistički značajna korelacija između vrednosti Pv-aCO<sub>2</sub> i laktata u vremenu T6, Pv-aCO<sub>2</sub> i ScvO<sub>2</sub> u vremenu T0 i T12 kao i laktata i ScvO<sub>2</sub> u vremenu T0 i T12

## 7 Reference:

1. Rautanen A, Mills TC, Gordon AC, Hutton P, Steffens M, Nuamah R, et al. Genome-wide association study of survival from sepsis due to pneumonia: An observational cohort study. *Lancet Respir Med.* 2015;3(1):53–60.
2. Opal SM, Rubenfeld GD, Poll T Van Der, Vincent J, Angus DC. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315(8):801-810.
3. Funk DJ, Parrillo JE, Kumar A. Sepsis and Septic Shock: A History. *Crit Care Clin.* 2009;25(1):83–101.
4. Bone R, Balk R, Cerra F, Dellinger R, Fein A, Knaus W, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest.* 1992 Jun;101(6):1644-55
5. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med.* 2003 Apr;31(4):1250-6.
6. Vincent J-L, de Mendonca A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units. *Crit Care Med.* 1998;26(11):1793–800.
7. Vincent J-L, Martin GS, Levy MM, Singer M, Deutschman C, Seymour C, et al. qSOFA does not replace SIRS in the definition of sepsis. *Crit Care.* 2016;20(1):210.
8. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med.* 2003;348(16):1546–54.
9. Angus D, Poll T Van Der. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2013;369:840–51.
10. Mayr FB, Yende S, Angus DC. Epidemiology of severe sepsis. *Virulence.* 2014;5(1):4–11.
11. Hall J, Schmidt GA, Kress JP. *Principles of Critical Care.* 4th ed. McGraw-Hill Education; 2015. p. 562–76.
12. Mayr FB, Yende S, Linde-Zwirble WT, Peck-Palmer OM, Barnato AE, Weissfeld LA, et

- al. Infection rate and acute organ dysfunction risk as explanations for racial differences in severe sepsis. *JAMA*. 2010;303(24):2495–503.
13. Langa KM, Iwashyna T. Long-term cognitive impairment and functional disability among survivors of severe sepsis. *JAMA*. 2010 Oct 27;304(16):1787-94.
  14. Mizock BA. The Multiple Organ Dysfunction Syndrome. *Dis Mon*. 2009 Aug;55(8):476-526.
  15. Sørensen TI, Nielsen GG, Andersen PK, Teasdale TW. Genetic and environmental influences on premature death in adult adoptees. *N Engl J Med*. 1988;318(12):727–32.
  16. Davenport EE, Burnham KL, Radhakrishnan J, Humburg P, Hutton P, Mills TC, et al. Genomic landscape of the individual host response and outcomes in sepsis: A prospective cohort study. *Lancet Respir Med*. 2016;4(4):259–71.
  17. Sutherland AM, Walley KR. Bench-to-bedside review: Association of genetic variation with sepsis. *Crit Care*. 2009;13(2):210.
  18. Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA*. 2009 Dec 2;302(21):2323-9.
  19. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Mayr FB, Yende S, Linde-Zwirble WT, Peck-Palmer OM, Barnato AE, Weissfeld LA, et al. Infection rate and acute organ dysfunction risk as explanations for racial differences in severe sepsis. *JAMA*. 2010;303(24):2495–503.
  20. Mongardon N, Dyson A, Singer M. Is MOF an outcome parameter or a transient, adaptive state in critical illness? *Curr Opin Crit Care*. 2009;15(5):431–6.
  21. Friedman G, Silva E, Vincent JL. Has the mortality of septic shock changed with time. *Crit Care Med*. 1998;26(12):2078–86.
  22. Prescott HC, Langa KM, Iwashyna TJ. Readmission Diagnoses After Hospitalization for Severe Sepsis and Other Acute Medical Conditions. *JAMA*. 2015;313(10):1055–7.
  23. Ferreira F, Bota D, Bross A. Serial Evaluation of the SOFA Score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA*. 2001;286(14):1754–8.
  24. Knaus W a, Draper E a, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*. 1985;13(10):818–29.
  25. Chan JK, Roth J, Oppenheim JJ, Tracey KJ, Vogl T, Feldmann M, et al. Alarmins: Awaiting

- a clinical response. *J Clin Invest*. 2012;122(8):2711–9.
26. Russell JA. Management of sepsis. *N Engl J Med*. 2006 Oct 19;355(16):1699-713.
  27. Flores C. Host genetics shapes adult sepsis survival. *Lancet Respir Med*. 2015;3(1):7–8.
  28. Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. *Nat Rev Immunol*. 2013;13(12):862–74.
  29. Koyama K, Madoiwa S, Nunomiya S, Koinuma T, Wada M, Sakata A, et al. Combination of thrombin-antithrombin complex, plasminogen activator inhibitor-1, and protein C activity for early identification of severe coagulopathy in initial phase of sepsis: a prospective observational study. *Crit Care*. 2014;18(2):R13.
  30. Iba T, Miki T, Hashiguchi N, Tabe Y, Nagaoka I. Is the neutrophil24. Russell JA. Management of sepsis. *N Engl J Med*. 2006 Oct 19;355(16):1699-713.
  31. Ruf W. New players in the sepsis-protective activated protein C pathway. *J Clin Invest*. 2010;120(9): 3084–3087.
  32. Howell G. Management of Sepsis. *Surg Clin North Am*. 2006;86(6):1523–39.
  33. Tilney N, Bailey G, Morgan A. Sequential system failure after rupture of abdominal aortic aneurysms: an unsolved problem in postoperative care. *Ann Surg*. 1973;178(2):117–22.
  34. Moreno R, Vincent J, Matos R, Mendonça A, Cantraine F, Thijs L, et al. The use of maximum SOFA score to quantify organ dysfunction/failure in intensive care. Results of a prospective, multicentre study. Working Group on Sepsis related Problems of the ESICM. *Intensive Care Med*. 1999 Jul;25(7):686-96.
  35. Exline MC, Crouser ED. Mitochondrial mechanisms of sepsis-induced organ failure. *Front Biosci*. 2008;13(6):5030–41.
  36. McGhan LJ, Jaroszewski DE. The role of toll-like receptor-4 in the development of multi-organ failure following traumatic haemorrhagic shock and resuscitation. *Injury*. 2012 Feb 1;43(2):129–36.
  37. Singer M. Mitochondrial function in sepsis: acute phase versus multiple organ failure. *Crit Care Med*. 2007;35(9 Suppl):S441-8.
  38. Chinnaiyan a M, Huber-Lang M, Kumar-Sinha C, Barrette TR, Shankar-Sinha S, Sarma VJ, et al. Molecular signatures of sepsis: multiorgan gene expression profiles of systemic inflammation. *Am J Pathol*. 2001;159(4):1199–209.



39. Yu Z-X, Ji M-S, Yan J, Cai Y, Liu J, Yang H-F, et al. The ratio of Th17/Treg cells as a risk indicator in early acute respiratory distress syndrome. *Crit Care*. 2015;19(1):811.
40. Vieillard-Baron A, Cecconi M. Understanding cardiac failure in sepsis. *Intensive Care Med*. 2014;40(10):1560–3.
41. Muller-Werdan U, Buerke M, Ebelt H, Heinroth KM, Herklotz A, Loppnow H, et al. Septic cardiomyopathy - A not yet discovered cardiomyopathy? *Exp Clin Cardiol*. 2006;11(3):226–36.
42. Landesberg G, Gilon D, Meroz Y, Georgieva M, Levin PD, Goodman S, et al. Diastolic dysfunction and mortality in severe sepsis and septic shock. *Eur Heart J*. 2012;33(7):895–903.
43. Cariou A, Pinsky MR, Monchi M, Laurent I, Vinsonneau C, Chiche JD, et al. Is myocardial adrenergic responsiveness depressed in human septic shock? *Intensive Care Med*. 2008;34(5):917–22.
44. Langenberg C, Bagshaw SM, May CN, Bellomo R. The histopathology of septic acute kidney injury: a systematic review. *Crit Care*. 2008;12(2):R38.
45. Marshall JC. The liver in sepsis: shedding light on the cellular basis of hepatocyte dysfunction. *Crit Care*. 2013;17(3):153.
46. Bauer M, Press AT, Trauner M. The liver in sepsis: patterns of response and injury. *Curr Opin Crit Care*. 2013;19(2):123–7.
47. Gonnert F a, Recknagel P, Hilger I, Claus R a, Bauer M, Kortgen A. Hepatic excretory function in sepsis: implications from biophotonic analysis of transcellular xenobiotic transport in a rodent model. *Crit Care*. 2013;17(2):R67.
48. Marshall JC, Christou N V, Horn R, Meakins JL. The Microbiology of Multiple Organ Failure: The Proximal Gastrointestinal Tract as an Occult Reservoir of Pathogens. *Arch Surg*. 1988;9:309–13.
49. García X, Pinsky MR. Clinical applicability of functional hemodynamic monitoring. *Ann Intensive Care*. 2011;1(1):35.
50. Vincent J-L, Ince C, Bakker J. Clinical review: Circulatory shock - an update: a tribute to Professor Max Harry Weil. *Crit Care*. 2012;16(6):239.
51. Connors AF, Jr, Speroff T, Dawson N V, et al. The effectiveness of right heart

- catheterization in the initial care of critically ill patients. *JAMA*. 1996;276(11):889–97.
52. Cecconi M, De Backer D, Antonelli M, Beale R, Bakker J, Hofer C, et al. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*. 2014;40(12):1795–815.
  53. Gösset C, Jozwiak M, Persichini R, Anguel N, Xavier Monnet, et al. Lactate and venoarterial carbon dioxide difference/arterial-venous oxygen difference ratio, but not central venous oxygen saturation, predict increase in oxygen consumption in fluid responders. *Crit Care Med*. 2013 Jun;41(6):1412-20.
  54. Bateman RM, Sharpe MD, Ellis CG. Bench-to-bedside review: hemodynamic monitoring. *Ann Intensive Care*. 2011;1(1):35.
  55. De Backer D, Creteur J, Preiser JC, Dubois MJ, Vincent JL. Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(1):98–104.
  56. Boerma EC, Ince C. The role of vasoactive agents in the resuscitation of microvascular perfusion and tissue oxygenation in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2010;36(12):2004–18.
  57. Ospina-Tascón GA, Umaña M, Bermúdez WF, Bautista-Rincón DF, Valencia JD, Madriñán HJ, et al. Can venous-to-arterial carbon dioxide differences reflect microcirculatory alterations in patients with septic shock? *Intensive Care Med*. 2016 Feb;42(2):211-21.
  58. Trzeciak S, Cinel I, Dellinger RP, Shapiro NI, Arnold RC, Parrillo JE, et al. Resuscitating the microcirculation in sepsis: The central role of nitric oxide, emerging concepts for novel therapies, and challenges for clinical trials. *Acad Emerg Med*. 2008;15(5):399–413.
  59. De Backer D, Durand A, Donadello K. Microcirculation Alterations in Patients With Severe Sepsis. *Clin Pulm Med*. 2015;22(1):31–5.
  60. Bakker J, Vincent JL, Gris P, Leon M, Coffernils M, Kahn RJ. Veno-arterial carbon dioxide gradient in human septic shock. *Chest*. 1992;101(2):509–15.
  61. Lamia B, Monnet X, Teboul JL. Meaning of arterio-venous PCO<sub>2</sub> difference in circulatory shock. *Minerva Anesthesiol*. 2006;72(6):597–604.
  62. Mekontso-Dessap A, Castelain V, Anguel N, Bahloul M, Schauvliege F, Richard C, et al. Combination of venoarterial PCO<sub>2</sub> difference with arteriovenous O<sub>2</sub> content difference to detect anaerobic metabolism in patients. *Intensive Care Med*. 2002;28(3):272–7.

63. Adrogué HJ, Rashad MN, Gorin AB, Yacoub J, Madias NE. Assessing acid-base status in circulatory failure. Differences between arterial and central venous blood. *N Engl J Med.* 1989;320(20):1312–6.
64. Vallet B, Teboul JL, Cain S, Curtis S. Venoarterial CO<sub>2</sub> difference during regional ischemic or hypoxic hypoxia. *J Appl Physiol.* 2000;89(4):1317–21.
65. Guyton AC. *Textbook of Medical Physiology.* 8<sup>th</sup> ed. W.B.Saunders Company; 1991. 441-442 p.
66. Jakob SM, Kosonen P, Ruokonen E, Parviainen I, Takala J. The Haldane effect-an alternative explanation for increasing gastric mucosal PCO<sub>2</sub> gradients? *Br J Anaesth.* 1999;83(5):740–6.
67. Weil MH. Defining Hemodynamic Instability. In: Pinsky MR, Payen D, editors. *Functional Hemodynamic Monitoring.* Springer; 2005; p 9–17.
68. Squara P. Central venous oxygenation: when physiology explains apparent discrepancies. *Crit Care.* 2014;18(6):579.
69. Pinsky MR. Functional hemodynamic monitoring. *Crit Care Clin.* 2015;31(1):89–111.
70. James JH, Luchette FA, McCarter FD, Fischer JE. Lactate is an unreliable indicator of tissue hypoxia in injury or sepsis. *Lancet.* 1999 Aug 7;354(9177):505-8.
71. Bakker J, de Backer D, Hernandez G. Lactate-guided resuscitation saves lives: we are not sure. *Intensive Care Med.* 2016 Mar;42(3):472-4.
72. Gibot S. On the origins of lactate during sepsis. *Crit Care.* 2012;16(5):151.
73. Michaeli B, Martinez A, Revelly J-P, Cayeux M-C, Chioléro RL, Tappy L, et al. Effects of endotoxin on lactate metabolism in humans. *Crit Care.* 2012;16(4):R139.
74. Garcia-Alvarez M, Marik P, Bellomo R. Sepsis-associated hyperlactatemia. *Crit Care.* 2014;18(5):503.
75. Tapia P, Soto D, Bruhn A, Alegría L, Jarufe N, Luengo C, et al. Impairment of exogenous lactate clearance in experimental hyperdynamic septic shock is not related to total liver hypoperfusion. *Crit Care.* 2015;19(1):188.
76. Edel VSK, Enrico C, Laviolle B, Vazquez AR, Ince C, Dubin A. Quantitative assessment of the microcirculation in healthy volunteers and in patients with septic shock. *Crit Care Med.* 2012;40(5):1443–8.
77. Dubin A, Pozo MO, Casabella C a, Pálizas F, Murias G, Moseinco MC, et al. Increasing

- arterial blood pressure with norepinephrine does not improve microcirculatory blood flow: a prospective study. *Crit Care*. 2009;13(3):R92.
78. Vieillard-Baron A, Prin S, Chergui K, Dubourg O, Jardin F. Hemodynamic Instability in Sepsis: Bedside Assessment by Doppler Echocardiography. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168(11):1270–6.
  79. Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P, Latini R, Tognoni G, Pesenti a, et al. A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. SvO2 Collaborative Group. *N Engl J Med*. 1995;333(16):1025–32.
  80. Hayes MA, Timmins AC, Yau EH, Palazzo M, Hinds CJ, Watson D. Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. *N Engl J Med*. 1994;330(24):1717–22.
  81. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin a, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2001;345(19):1368–77.
  82. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med*. 2013 Feb;39(2):165-228.
  83. Investigators TP. A Randomized Trial of Protocol-Based Care for Early Septic Shock. Process trial. *N Engl J Med [Internet]*. 2014;370(18):1–11.
  84. Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, Harrison D a, Sadique MZ, Grieve RD, et al. Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. *N Engl J Med*. 2015;372:1301–11.
  85. Angus DC, Barnato AE, Bell D, Bellomo R, Chong CR, Coats TJ, et al. A systematic review and meta-analysis of early goal-directed therapy for septic shock: the ARISE, ProCESS and ProMISe Investigators. *Intensive Care Med*. 2015;41(9):1549–60.
  86. Finfer SR, Vincent J-L, Vincent J-L, De Backer D. Circulatory Shock. *N Engl J Med*. 2013;369(18):1726–34.
  87. Russell JA, Walley KR, Singer J, Gordon AC, Hébert PC, Cooper DJ, et al. Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *N Engl J Med*. 2008;358(9):877–87.
  88. De Backer D, Creteur J, Dubois M-J, Sakr Y, Koch M, Verdant C, et al. The effects of dobutamine on microcirculatory2014;370(18):1–11.

89. Hernandez G, Bruhn A, Luengo C, Regueira T, Kattan E, Fuentealba A, et al. Effects of dobutamine on systemic, regional and microcirculatory perfusion parameters in septic shock: A randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *Intensive Care Med.* 2013;39(8):1435–43.
90. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med.* 2006 Jun;34(6):1589-96.
91. Puskarich M a, Trzeciak S, Shapiro NI, Arnold RC, Horton JM, Studnek JR, et al. Association between timing of antibiotic administration and mortality from septic shock in patients treated with a quantitative resuscitation protocol. *Crit Care Med.* 2011;39(9):2066–71.
92. Vallet B, Pinsky MR, Cecconi M. Resuscitation of patients with septic shock: Please “mind the gap”! *Intensive Care Med.* 2013;39(9):1653–5.
93. Hernandez G, Luengo C, Bruhn A, Kattan E, Friedman G, Ospina-Tascon G a, et al. When to stop septic shock resuscitation: clues from a dynamic perfusion monitoring. *Ann Intensive Care.* 2014;4:30.
94. Jones AE, Shapiro NI, Trzeciak S, Arnold RC, Claremont H a, Kline J a. Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2010;303(8):739–46.
95. Jansen TC, Van Bommel J, Schoonderbeek FJ, Sleswijk Visser SJ, Van Der Klooster JM, Lima AP, et al. Early lactate-guided therapy in intensive care unit patients: A multicenter, open-label, randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182(6):752–61.
96. Ospina-Tascón GA<sup>1</sup>, Umaña M, Bermúdez W, Bautista-Rincón DF, Hernandez G, Bruhn A., et al. Combination of arterial lactate levels and venous-arterial CO<sub>2</sub> to arterial-venous O<sub>2</sub> content difference ratio as markers of resuscitation in patients with septic shock. *Intensive Care Med.* 2015;796–805.
97. Ospina-Tascón GA, Bautista-Rincón DF, Umaña M, Tafur JD, Gutiérrez A, García AF, et al. Persistently high venous-to-arterial carbon dioxide differences during early resuscitation are associated with poor outcomes in septic shock. *Crit Care.* 2013;17(6):R294.
98. Vallée F, Vallet B, Mathe O, Parraguette J, Mari A, Silva S, et al. Central venous-to-arterial

- carbon dioxide difference: An additional target for goal-directed therapy in septic shock? *Intensive Care Med.* 2008;34(12):2218–25.
99. Sakr Y, Dubois MJ, De Backer D, Creteur J, Vincent JL. Persistent microcirculatory alterations are associated with organ failure and death in patients with septic shock. *Crit Care Med.* 2004;32(9):1825–31.
  100. Palizas F, Dubin A, Regueira T, Bruhn A, Knobel E, Lazzeri S, et al. Gastric tonometry versus cardiac index as resuscitation goals in septic shock: a multicenter, randomized, controlled trial. *Crit Care.* 2009;13(2):R44.
  101. He H-W, Liu D-W, Long Y, Wang X-T. The peripheral perfusion index and transcutaneous oxygen challenge test are predictive of mortality in septic patients after resuscitation. *Crit Care.* 2013;17(3):R116.
  102. Douglas, AR; Jones, NL; Reed J. Calculation of whole blood CO<sub>2</sub> content. *J Appl Physiol.* 1988;65(1):473–7.
  103. Petros AJ, Marshall JC, van Saene HK. Should morbidity replace trials in intensive care? mortality. *Lancet.* 1995 Feb 11;345(8946):369-71.
  104. Vincent JL., Moreno R., Takala J., Willatts S, De Mendonça A, Bruining H. et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med.* 1996; 22(7): 707-710.
  105. Shankar-Hari M, Bertolini G, Brunkhorst FM, Bellomo R, Annane D, Deutschman CS, et al. Judging quality of current septic shock definitions and criteria. *Crit Care.* 2015;19(1):445.
  106. Ospina-Tascon G, Neves AP, Occhipinti G, Donadello K et al. Effects of fluids on microvascular perfusion in patients with severe sepsis. *Intensive Care Med.* 2010;36(6):949–55.
  107. Dugas AF, Mackenhauer J, Saliccioli JD, Cocchi MN, Gautam S, Donnino MW. Prevalence and characteristics of nonlactate and lactate expressors in septic shock. *J Crit Care.* 2012;27(4):344–50.
  108. Hernandez G, Castro R, Romero C, de la Hoz C, Angulo D, Aranguiz I, et al. Persistent sepsis-induced hypotension without hyperlactatemia: Is it really septic shock? [J Crit Care.](#) 2011 Aug;26(4):435.e9-14.
  109. Cuschieri J, Rivers EP, Donnino MW, Katilias M, Jacobsen G, Nguyen HB, et al. Central

- venous-arterial carbon dioxide difference as an indicator of cardiac index. *Intensive Care Med.* 2005;31(6):818–22.
110. Mesquida J, Saludes P, Gruartmoner G, Espinal C, Torrents E, Baigorri F, et al. Central venous-to-arterial carbon dioxide difference combined with arterial-to-venous oxygen content difference is associated with lactate evolution in the hemodynamic resuscitation process in early septic shock. *Crit Care.* 2015;19(1):126.
  111. Chua MT, Kuan W Sen. Venous-to-arterial carbon dioxide differences and the microcirculation in sepsis. *Ann Transl Med.* 2016 Feb;4(3):62.
  112. ARISE Investigators; ANZICS Clinical Trials Group, Peake SL, Delaney A, Bailey M, Bellomo R, Cameron PA, Cooper DJ, et al. Goal-Directed Resuscitation for Patients with Early Septic Shock. *N Engl J Med.* 2014 Oct 16;371(16):1496-506.
  113. Niklason L, Eckerström J, Jonson B. The influence of venous admixture on alveolar dead space and carbon dioxide exchange in acute respiratory distress syndrome: computer modelling. *Crit Care.* 2008;12(2):R53.
  114. West JB. Ventilation-perfusion inequality and overall gas exchange in computer models of the lung. *Respir Physiol.* 1969;7(1):88–110.